

Medical Library

JAN 15 1941

財團 癌 研 究 會 發 行
法 人

癌

第三十四卷 第 六 號

Founded by
K. YAMAGIWA

“GANN”

Edited by
M. NAGAYO

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER
RESEARCH

Vol. 34 No. 6

December 1940



Published Bi-Monthly
by

THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH
2 CHOME NISHI-SUGAMO TOSHIMA-KU TOKYO



“Gann”, The Japanese Journal of Cancer Research, is published bi-monthly, the six numbers appearing in February, April, June, August, October and December, forming one volume.

The subscription price is 5 yen per year, post free. Make check, etc., payable to The Japanese Foundation for Cancer Research, 2 Chome, Nishi-Sugamo, Toshima-ku, Tokyo.

All communications, including manuscripts intended for publication in “Gann”, should be addressed to the Editor of Gann, The Japanese Foundation for Cancer Research.

投 稿 規 定

- 一、原稿は腫瘍に關する原著、又は豫報であつて、既に他の雜誌に掲載されたものでないことを要します。
- 二、寄稿者は本會會員(後援康樂會會員)に限ります。
- 三、原稿の採否は當方にお任せ下さい。場合により著者の了解の下に原稿の一部を短縮することがあります。登載された原稿(圖版及び挿入圖をも含みます)は特に御希望なき限りは返却致しません。
- 四、原稿は成る可く歐文(英、獨、佛語)で書き、邦文抄録を附して下さい。邦文で原稿を書かれる場合には、冗長に流れない様に、出来るだけ簡潔に書き、歐文抄録を必ず附して下さい。地名、人名等は原語でお書き下さい。本誌一〇頁を超える症例報告は掲載致しません。圖版には必ず歐文の説明をお附け下さい。
- 五、本誌二〇頁以内の原稿は無料で掲載します。止むを得ず頁數の超過した場合には超過分の實費だけ著者の負擔となります。
- 六、寫眞圖版は二頁まで無料、其れ以上は實費負擔のこと。
色刷圖版の費用は特別の場合を除き全部著者の負擔となります。圖版の大きさに關し特別の御希望がある時は其の旨御記入下さい。
- 七、別刷を御入用の節は其の部數を原稿の初頭に朱書して下さい。五〇部迄は無料で差上げます。其れ以上は實費負擔のこと。
- 八、校正是當方で致します。著者自身校正を御希望の節は其の旨原稿の初頭に朱書して下さい。尙組方の體裁は當方に御一任下さい。
- 九、宛名 東京市豐島區西巢鴨二丁目二六一五 癌研究會

附記

1. 本誌は毎年二月末日、四月末日、六月末日、八月末日、十月末日、十二月末日に發行します。
2. 癌研究會後援康樂會に入會希望の方は會費(贊助會員年額金十圓、通常會員年額金五圓)を添へ東京市豐島區西巢鴨二丁目二六一五同會事務所へ御申込み下さい。

財團法人癌研究會

雜誌「癌」編輯部

目 次 CONTENTS

16. 伊 東 正 夫 } *Ewing* 氏肉腫 (骨髓性細網肉腫) の一部検例 327
牧 野 汨 }
 - MASAO ITOH und KIYOSHI MAKINO: Ein Sektionsfall von *Ewing*-Sarkom
(Retikulosarkom des Knochenmarks). (Auszug) 339
 17. 田 中 秋 三 } β -Indolylessigsäures Kalium の二十日鼠癌發育に及ぼ
坪 井 澄 也 } す影響に就いて 346
 - AKIZO TANAKA und SUMINARI TUBOI: Über den Einfluss des β -indolylessig-
sauren Kaliums auf das Wachstum des Mäusecarcinoms. (Auszug) 354
 18. 安 藤 德 弘 實驗的肝癌發生に及ぼす飼料の影響 第1報 實驗的肝
癌發生ニ穀物食 (280 日飼養の場合) 356
 - TOKUHIRO ANDO: Einfluss der Futtermittel auf die experimentelle Leber-
karzinomentstehung (I. Mitteilung). Experimentelle Leberkarzinomentstehung
mit Getreide (Zeitdauer d. Fütterung: 280 Tage). (Auszug) 371
 19. TÔRU MIYADI: Über einen Fall von grosser Nierengeschwulst beim
Kaninchen. 374
 - 宮 地 徹 家兎に於ける巨大腎臓腫瘍の一例 (抄録) 375
- 總目次 (第三十四年)

財團法人癌研究會

總裁 伏見宮博恭王殿下

副總裁 公爵近衛文麿

名譽顧問

文部大臣 橋田邦彦	男爵 三井 高公	男爵 岩崎小彌太
厚生大臣 金光庸夫		

顧問

文部次官 菊池豐三郎	厚生省康防局長 高野 六郎	東京府知事 岡田 周造
厚生次官 兒玉政介	文部省專門學務局長 永井 浩	東京市長 大久保留次郎
原田積善會會長 久田益太郎		

財團法人癌研究會役員

會頭 醫學博士 長與又郎

副會頭

醫學博士 鹽田 廣重 醫學博士 稻田 龍吉

理事

醫學博士 南 大曹 (理事長)	醫學博士 佐々木隆興	山本 留次
醫學博士 長與 又郎	醫學博士 男爵 高木 喜寛	鹽原 又策
醫學博士 鹽田 廣重	醫學博士 宮川 米次	醫學博士 西野忠次郎
醫學博士 稻田 龍吉	子爵 澁澤 敬三	杉山金太郎
醫學博士 木村 德衛	醫學博士 磐瀬 雄一	

監事

男爵 森村市左衛門 今村 繁三 米山 梅吉

評議員會長 醫學博士 鹽田 廣重

評議員

醫學博士 磐瀬 雄一	醫學博士 芳賀 榮次郎	醫學博士 大槻 菊男
醫學博士 稻田 龍吉	醫學博士 秦 清三郎	大橋 新太郎
醫學博士 稻垣 長次郎	醫學博士 蓮 見義隆	大倉 倉正親
醫學博士 稻畑 勝太郎	醫學博士 西山 信光	大小 澤修造
醫學博士 稻村 荒男	醫學博士 西野 忠次郎	醫學博士 小和 田豐種
醫學博士 今村 繁三	醫學博士 西脇 雄五郎	醫學博士 若柿 山要二
醫學博士 岩垂 仁雄	醫學博士 細野 順吾	醫學博士 柿沼 英五
醫學博士 石原 房雄	醫學博士 細谷 省三	工學博士 片岡 安郎
醫學博士 石原 忍藏	醫學博士 土肥 章司	醫學博士 金川 麟也
醫學博士 石橋 松藏	醫學博士 遠岡 谷惣三	醫學博士 川村 正也
醫學博士 市林 厚曄	醫學博士 緒方 知三郎	醫學博士 川上 漸助
醫學博士 林 敏雄	醫學博士 太田 正雄	醫學博士 川崎 榮助
醫學博士 林 春雄		

The Japanese Foundation for Cancer Research

Patron

H. I. H. Prince Hiroyasu Fushimi

Second Patron

Prince Fumimaro Konoe

President

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A.

Vice-Presidents

Hiroshige Shiota, M. D.

Ryokichi Inada, M. D., M. I. A.

Executive Committee

Daiso Minami, M. D. (Chairman)

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A.

Hiroshige Shiota, M. D.

Ryokichi Inada, M. D., M. I. A.

Tokue Kimura, M. D.

Baron Ichizaemon Morimura

Takaoki Sasaki, M. D., M. I. A.

Baron Yoshihiro Takaki, M. D., M. R. C. S.

Shigezo Imamura

Yoneji Miyagawa, M. D.

Viscount Keizo Shibusawa

Yuichi Iwase, M. D.

Tomeji Yamamoto

Matasaku Shiobara

Chujiro Nishino, M. D.

Kintaro Sugiyama

Umekichi Yoneyama

Chairman of the Council

Hiroshige Shiota, M. D.

The Laboratories

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A., Director of the Laboratories

Waro Nakahara, Ph. D., M. D., Head of the Division of Pathology

Sanji Kishi, Head of the Division of Chemistry

The Koraku Hospital

Ryokichi Inada, M. D., M. I. A., Director of the Hospital

Hojo Yamakawa, M. D., Head of the Division of Radiology

Yuzo Tazaki, M. D., Head of the Division of Internal Medicine

Masaru Kuru, M. D., Head of the Division of Surgery

Seizaburo Hata, M. D., Head of the Division of Gynecology

“GANN”

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH

VOLUME 34

DECEMBER 1940

No. 6

Ewing 氏肉腫(骨髓性細網肉腫)の一部検例

伊 藤 正 夫 牧 野 洵

(東京高等齒科醫學校病理學教室 主任 宮崎教授 及び 外科學教室 主任 中村教授)

(昭和 15 年 9 月 14 日受付)

緒 言

造血組織の分類に就いては色々の學者により見解が發表せられて居るが、2乃至3系統に分つて取り扱はれて居るものが多い。最近緒方教授はこの問題に就いて造血組織を骨髓性系統と淋巴性系統に大別し、骨髓性系統は骨髓性組織と副骨髓性組織より成り、これ等の骨髓性並びに副骨髓性組織内の支柱組織としての網皮を血液網皮として總括し、他方淋巴性系統の造血組織にも同様の分類が行なはれ、この組織の支柱組織としての淋巴液網皮と前の血液網皮を一括して、網皮性系統と稱する事を提案せられた。猶この場合網皮性系統の組織の主體をなすものは、細網細胞であつて、この組織に屬する内皮細胞は眞の内皮細胞とは異つて、その組織を灌流する血液或は淋巴が主として流れる道に沿つて居る細網細胞がその形態を内皮細胞様に變じたに過ぎないのであるとの見解から細網細胞の方を主とした名稱を用ひて差支へなく、一方 Rössle 教授は細網細胞に網皮(Retothel)なる名稱を與ふべきを提案されて居るから、上述の見解から網皮を廣義の細網内皮と全く同意義に解釋したいと附言せられて居る。

更らに翌年同教授は細網内皮性系統の腫瘍に就いて分類を行なはれ、その中の血液網皮に就いては、成熟未熟の關係と限局性系統性の關係を顧慮して次の4つの型に分類せられた。

骨髓性細網腫

骨髓性細網腫症

骨髓性細網肉腫

骨髓性細網肉腫症

この中骨髓性細網肉腫に就いて見るに、この腫瘍に就いて最初の記載を行なつたの

* 本例は第 31 回癌研究會學術集談會に於いて示説せるものにして、本報告はその詳報なり。

は *James Ewing* である。彼はこれを内皮性骨髄腫又は瀰蔓性内皮腫と名づけ、骨に原發する肉腫の中、臨牀的にも病理組織學的にも明かに骨組織に由來する腫瘍を區別せらるゝ腫瘍のある事を提唱した。後に *Kolodny* 等はこの妥當な事を認め、是等一群の腫瘍を *Ewing* 氏肉腫と呼ぶやうになつた。次いで *Oberling* 及び *Railéanu* は本腫瘍が骨髓の細網細胞から發生するものである事を確かめて以來、骨髓性細網肉腫則ち *Ewing* 氏肉腫と解せられるやうになつた。本腫瘍には一般に骨に發生する圓形細胞肉腫の大部分が屬すと云はれて居るが (*Hellner*)、我國では今日迄に *Ewing* 氏肉腫として確かに診斷が下された剖檢例の報告がないので茲に報告する次第である。

臨牀的事項

患者は6歳の男性小兒で生來健康であつた。何等の誘因もなく右頬部に自覺症狀無しに腫脹を來し、肉腫の診斷が下されたが *Radium* 及び *Röntgen* 治療を受けて間もなく殆ど治癒した。しかし約3ヶ月の後再び該部に間歇的の疼痛と共に鶏卵大の腫脹が現はれ *Röntgen* 治療に依つて一進一退の経過を取るに至つた。腫脹の主要部位は右側下顎骨の第2乳白齒部であつて、周圍の軟組織とは境界が明瞭であり、下顎骨とは硬く連絡して居る。硬度は硬彈性であつて、波動は觸れない。尚腫脹は口腔内に於いては齒槽骨の舌側に認められた。レ線寫眞で検査すると右側下顎骨は隅角部を中心として膨隆を來し、骨中心部には骨梁の陰影は全くなく、瀰蔓性に透明化して居る。骨皮質の陰影は微弱であつて、殊に骨膜線は不明瞭である。一部には輕度乍ら骨膜性骨新生を疑はしめる特有なる層狀陰影を認める事が出来る。髕狀突起、烏喙突起及び下顎截痕の陰影も亦不明瞭となつて居た(第1圖)。病的骨折は起つて居らない。入院後腫脹は疼痛と共に減退したり増強したりして居つたが、再發後2ヶ月目頃に突然39°の發熱があり、腫脹も甚しくなつた。又喉部及び髀臼關節に疼痛を訴へ、尿失禁を見、同時に胸部にも疼痛を來すに至つた。胸部のレ線像に就いては著變を認める事が出来なかつたが、薦骨及び腸骨のレ線像に於いては陰影は甚だしく不規則であつて、骨梁の走行は著しく亂れ、多數の境界の不鮮明な斑狀透明窩を認める事が出来た(第2圖)。これに反して脊椎骨の陰影は稍不規則の様であるが、著變を認める事は出来ない。その後腰痛は著しく増強し痲痺甚しく再發後4ヶ月にして死亡した。死亡7日前の血液像所見は赤血球數が275萬、血色素量が *Sahli* 氏法で42%、白血球數が4520であつて、その種類百分率は中性分葉核白血球72%、桿狀核7.3%、後骨髓細胞6%、骨髓細胞2.3%、嗜好性白血球3%、同骨髓細胞0.3%、淋巴球5.3%、大單核細胞並びに移行型3.7%である。尚赤血球沈降速度は *Westergreen* 氏法で1時間後31.5耗であつた。

病理解剖的事項

解剖診斷: 1) 右側下顎部の手拳大腫瘍(大部分壞死に陥つて居る。)並びに顎骨破

壊。2) 脊椎骨、棘、横突起、肋骨根部、薦骨並びに恥骨等への腫瘍轉移。3) 顎下、肺門、氣管分岐部、後腹膜淋巴腺轉移。4) 肋膜並びに軽度な肺實質内腫瘍轉移。5) 左肺下葉並びに所屬淋巴腺の結核性初期變化群。6) 盲腸に於ける2箇の小指頭大の結核性潰瘍並びに所屬盲腸周囲、腸間膜淋巴腺の乾酪性淋巴腺炎。7) 肝左葉舌部の大豆大の黄灰色限局性結核病竈。8) 左側纖維性肋膜炎、9) 纖維性肝、脾周囲炎、10) 胃カタル、11) 空腸内の1匹の蛔蟲、12) 全身臓器の貧血。

解剖記録抜萃： 羸瘦した男性小兒屍。死後2時間後に解剖。死剛も死冷も來て居らない。死斑は脊部にのみ小斑狀に認められる。角膜は極めて軽度に濁濁し、瞳孔は散大し、兩側同大圓形である。結膜は貧血性である。皮膚も貧血性で蒼白である。

右側下顎部に手拳大の腫瘍があり、中央部は壊死に陥り潰瘍を形成して居る。腫瘍は主として下顎骨内にあつて、骨質は著しい破壊を被つて居る。この爲に臼齒は甚しく移動性で容易に抜去する事が出來た。腫瘍と周圍組織との境界は明瞭でない。同側の顎下淋巴腺が數個小指頭大に腫脹して居るのを觸れる。その他の皮下淋巴腺は何れも腫脹して居らない。

胸部を見るに、心嚢には黄色透明の液を容れて居るが増加は認めない。心臓は稍々著明な死剛を示す以外に解剖學的の變化はない。肋膜腔には異常なる液の増加を認めないが、左側には纖維性の潮蔓性の癒着があつた。肺臓を見るに、肋膜面には多數の拇指頭大迄の灰白色の扁平な腫瘍轉移があり、割を入れるに大多數は略々肋膜に限られて居つて、中で大きなものは多少肺實質に及んで居るが、深く侵入する事なく、肺實質内には氣管枝周圍に僅かの轉移竈を認めるに過ない(第3圖)。尙左肺下葉の肋膜下に小指頭大の結核性原發竈が認められたが、未だ石灰化して居らない。肺臓は兩側共に灰白淡赤色を呈し縮少して居る。血液量は尠く、又水腫も認められない。肺門、氣管支及び氣管周圍淋巴腺の數個は指頭大に腫脹し、中に乾酪變性竈を認める。氣管枝は稍々粘液を増加し、水泡性である。

腹腔を開くに、皮下脂肪は減少し、筋肉も稍々萎縮性である。大網は上方に巻き上がり、脂肪は殆んど消失して居る。腹腔内には體液滯溜は認められないが、纖維性の肝及び脾周囲炎があつた。腹部臓器には位置の異常はない。肝臓の左葉舌部に大豆大の黄灰色の限局性の病竈があつた。これは乾酪化に陥つた結核性の病竈であつて、腫瘍轉移ではない。肝臓の剖面は帶黄褐色で、軽度な中心脂肪化があり、血量は尠ない。盲腸粘膜に2箇の小指頭大の結核性潰瘍が認められた。其他腸管の粘膜面は稍々カタル性である外異常はない。腸間膜の脂肪は一般に減少し、腸間膜淋巴腺には特に

腫脹はないが、盲腸粘膜の結核性潰瘍に一致して、盲腸周囲並びに腸間膜淋巴腺に數個の小指頭大に膨大したものが認められた。割を入れて見るに中央部は乾酪變性に陥つた結核性病竈であつた。その他の腹腔内諸臓器には著變はない。

體腔後面を見るに、脊柱の兩側に沿つて、肋膜及び腹膜面に拇指頭大までの扁平な腫瘍轉移を所々に認める。脊椎骨には形狀に異常はないが、多少硬度を減じて弾力性があり、刀を以つて比較的容易に切斷する事が出來た。割面を見るに骨髓は帶黃灰色で所々に點狀出血並びに壊死竈を見る。骨皮質は殆んど消失して居る。椎間軟骨には著變はないが、棘及び横突起の多數は殆んど腫瘍組織で置換せられて居る。又肋骨の多數はその根部に腫瘍轉移が認められた。筋肉への轉移は全くなかつた。薦骨への轉移は極めて高度であつて指壓により容易に骨折を起した。腸骨、恥骨に於いても殆んど全體に互つて轉移があり、場所によつては全く腫瘍組織で置換せられて居つた。然し椎骨と同様に形狀には變化なく、硬度は硬彈性で外觀だけでは轉移の有無は決定出來ない。四肢骨には轉移は無いものゝ様であり、又外部よりは骨質の破壊は認められない(第4圖)。

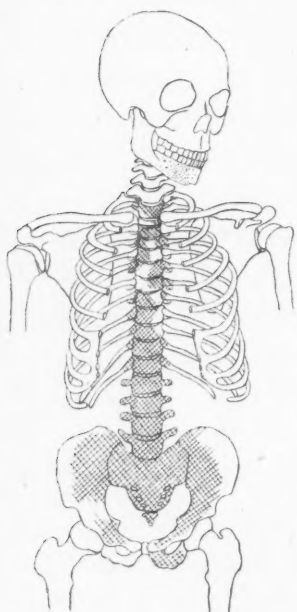




Abb. 4. Schema des metastasierenden Knochens von Ewing-Sarkom. Bei  Primärherd des rechten Unterkiefers. Bei  durch Metastase entwickeltes Ewing-Sarkom.

組織學的所見： 先づ下顎部の腫瘍を見るに、腫瘍組織は骨髓並びに下顎骨周圍に擴がり、強く骨組織を破壊して居る。骨組織は著明な窩狀吸收を受け、同時に *Havers* 氏並びに *Volkman* 氏小管は擴大して居る。然し生前に反覆 Radium 並びに Röntgen 線治療を受けたため、腫瘍組織の殆んど全部は壊死に陥り、遺残した骨組織も腐骨となり且つ腐蝕を被つて居る。そこで比較的早期に得た試験切除片に就いて見るに、主として圓形の核を有する細胞が増殖し、結締織索がこれを極めて不完全な蜂窩狀に區劃して居る(第5圖)。圓形の核を有する細胞の原形質は纖弱であつて染色性が悪く、その境界は極めて不明瞭であつて、略々合胞性に連絡し、極めて屢々核分裂像を認める。核の大小は稍々不同であつて、色質は主として顆粒狀で量も一定して居らない。又橢圓形のもの

や、凹凸不正で收縮した様に見えるものもある。通常1個の Eosin で赤染する核小體を容れて居る。かゝる細胞群が結締組織に接する部分に於いては、橢圓形乃至紡錘形の核を有する細胞が多く、原形質は互に合胞性に結合し、更らに上述の圓形の核を有する細胞の夫れさも密切なる連絡がある。斯る紡錘形の細胞は漸次に結締組織に移行して居る。又場所によつては圓形の核を有する細胞が疎に配列して居つて極めて纖細な原形質突起をもつて結合して居るやうな所もある。鍍銀標本に於いては、格子纖維の著しい増殖があり、各々の腫瘍細胞の間には必らず細い纖維が存在し、且つ極めて纖細な纖維が細胞原形質から派生して居るのが認められる。Oliveira の鍍銀方法ではこの關係が極めて明瞭である(第7圖)。又格子纖維の増殖が極めて著しく、腫瘍細胞がその間に僅かに數個集團して居るに過ぎない所がある。斯かる部分に於いては格子纖維は太さを増し、著明なる膠原化を來して居るのが認められる。又腫瘍細胞群を蜂窩狀に區劃して居る結締組織の大部分も格子纖維の膠原化によつて生じたものである(第6圖)。脂肪染色による腫瘍細胞には屢々脂肪滴を攝取して居るものが認められ、又大量の脂肪を貪食して恰も脂肪細胞のやうに見える細胞が散在して居る。

顎下淋巴腺を見るに瀰漫性に腫瘍細胞の増殖があつて、その構造は前述の下顎部腫瘍と略々同様である。然し結締組織が非常に少なく、偽蜂窩狀の構造は微かに認められるに過ぎない(第8, 9圖)。

次に肺臓を見るに腫瘍の轉移竈は大體上述の様な構造を供へて居るが、肋膜に於ける腫瘍組織は場所に依り多少異つた所見を呈して居る。則ち或る部に於いては細胞の配列が著しく疎であつて、原形質突起が明瞭である。この腫瘍細胞を詳細に觀察するに相當著しい多形性が認められるが、その大部分を占めるものは、稍々大なる橢圓形にして顆粒狀の多量の色質を持つた核を有し、原形質の染色性が著しく悪く、且つ二方乃至三方に明かなる原形質突起を出した多角星狀を呈して居る細胞である。脂肪染色に依れば、腫瘍細胞は多少の差はあるが何れも極めて微細なる脂肪顆粒を著明に攝取して居る。鍍銀標本に就いてこれを見るに、個々の腫瘍細胞の周邊部には格子纖維が良く發達し、且つ原形質突起に沿つて周圍に派生して居るのが明瞭に認められる。又他の部に於いては結締組織が比較的良く發達して、腫瘍細胞を蜂窩狀に區劃して居る所がある。この結締組織に圍繞せられた部分に於いては、主として橢圓形の核を有する略々同じ大いさの細胞が密に増殖して居る。核には顆粒狀の色質が中等度に存在し、細胞の境界は不明瞭であつて、原形質突起も明瞭でないものが多い。肋膜の彈性限界膜は一般に良く保持せられて居るが、時には破壊を被つて肋膜の腫瘍組織と肺實

質内の腫瘍組織との間に滲透性の移行の見られる所がある(第10圖)。遊走細胞は一般に少なく、所々に淋巴球が認められる程度である。鍍銀標本に就いて見ても、この淋巴球様細胞は格子繊維と特別の關係のない事が解かる。又擴張した毛細血管の中に腫瘍栓塞を認める所がある。

肺實質内の轉移竈は、血管周囲を除く外は細胞が密在して、原形質突起のあまり明瞭でないものが多い(第11, 12圖)。腫瘍の増殖は主として肺胞壁の中で行なはれて居つて、肺胞内に於ける増殖は極めて稀である。格子繊維の増殖の著しい事は前と同様である。然しこれらの膠原化は非常に少ない。肺實質内の轉移は主として氣管枝周囲の結締組織内であつて、軽度の腫瘍細胞の増殖は至る所に認められる。又この部分の擴張した淋巴管と思はるものの中に屢々腫瘍栓塞を認める。肺の他の部分には著變を認めない。

尙左肺下葉に小指頭大の乾酪化竈があり、極めて薄い結締織性の被膜で取圍まれて居つて、結核性の初感染竈である事は確かである。然し被膜の一部に新しい乾酪化竈があり、それに接する肺實質の小部分に纖維素性の炎症が認められる。これは初感染竈再燃の初期の像であると思はれる。

肺門、氣管枝及び氣管周囲淋巴腺には、小豆大より豌豆大迄の乾酪化竈があつて、何れも初期變化群に屬するものである。又何れも多少に拘はらず腫瘍の轉移があり、その組織學的の所見は頸下淋巴腺轉移と略々同様である。

脊椎骨を見るに、骨髓は全く腫瘍組織で置き換へられ、腫瘍細胞は圓形の核を有するものと、橢圓形乃至紡錘形の核を有するものと相半ばし、その配列は比較的疎であつて原形質突起が極めて明瞭である(第13圖)。しかし肺臓に於けると同様に格子繊維の膠原化は著明でない。又場所に依つては腫瘍細胞は廣汎に壊死に陥り、唯血管を中心として腫瘍細胞の島が見られるに過ぎない所がある。この壊死に陥つた部分は、直接血管を取りまく腫瘍細胞に比較すると血液の供給が不十分であつた事に起因するものである。骨質は腫瘍の増殖によつて強い破壊を被り、色々の大きさの小片に分かれたり又は吸収消失し、皮質は殆んど認められず、海綿骨梁も数が甚しく少い。腫瘍組織は更に周囲の結締組織筋肉中に迄浸潤増殖して居る。腫瘍組織中には巨噬細胞は少なく、腐骨及び萎縮した海綿骨梁の近くに少數認められるに過ぎない。脊椎骨周囲の少數の淋巴腺にも轉移が認められたが、その所見は頸下淋巴腺轉移と同様である。次ぎに腸骨の切片を見るに、これ又骨質は殆んど消失して僅かに少數の細い骨梁が腫瘍組織中に残つて居るに過ぎない。然し腫瘍細胞が骨膜を貫いて周囲組織に浸潤性の増殖

を來たして居る所見は認める事が出来なかつた。一般に臨牀的経過の長かつた症例に於いては、腫瘍の周邊部に色々の遊走細胞の浸潤を見る事が多いと謂はれて居るが、この症例では認める事が出来なかつた。尚腫瘍の轉移は上記以外の臓器には全く認められない。

盲腸粘膜には結核性の小さな潰瘍が認められたが、これに相當する腸間膜淋巴腺の病竈は全く乾酪變性に陥り、薄い結締組織の被膜で包まれ、増殖性の變化は殆んど認めない。これは肺の結核性病變と相前後して生じた初期變化群ではないかと考へられる。肝臓に於いては軽度の中心脂肪化を認める外著變はない。唯左葉舌部の被膜下に認められた大豆大の黄灰色の病竈は、組織學的には中心部に乾酪化層を認めるが、肉芽組織の増殖の著明な増殖性の結核結節であつた。その他の諸臓器には著變を認める事が出来なかつた。

總括並びに考按

上述の組織學的所見を總括して考按するに、本腫瘍の特徴は圓形乃至橢圓形の核を有する細胞が合胞性に、或は原形質突起を以て互に連絡し、細胞間には多數の格子纖維が増殖し、纖細なる纖維は細胞の原形質突起と密接な關係を有し、屢々原形質内にも纖細な嗜銀纖維が證明せられ、細胞の尠ない陳舊性の所では著しく太く束狀に走り、屢々膠原化を來たし、偽蜂窩狀の構造を呈して居る事である。又腫瘍細胞の中には多量の脂肪顆粒を貪食して居るものがある。このやうな所見は細網肉腫に定型的なものである。而して本腫瘍の主な増殖個所は骨髓であつて、淋巴腺内の腫瘍増殖は著しく輕微な事から考察すれば、骨髓性細網肉腫即ち *Ewing* 氏肉腫である事は明かである。

抑々骨髓性細網肉腫の形態學的特徴が正確にに記載されたのは1921年 *Ewing* に始まるものであつて、彼は *diffuse endothelioma of bone* 又は *endothelial myeloma* と呼んで詳細な記載を行つて居る。その後1924年 *Kolodny* 及び1926年 *Connor* が *sarcoma of Ewing* と云ふ名稱を附して以來 *Ewing* 氏肉腫として一般に認められるやうになつた。1928年に *Oberling* は所謂 *Ewing* の骨髓腫瘍として呼ばれて居るものの中に、明かに血液網皮から發生した腫瘍が含まれて居る事を明らかにしてこれを *réticulosarcome* と呼んで居る。1932年 *Oberling et Raileanu* は骨髓性細網肉腫は多種多様な組織像を示す事に著目し、これは腫瘍細胞が正常な細網細胞が示す分化過程のあらゆる階梯に於ける所見を呈する爲めであると考へた。更らにこの腫瘍細胞が造血型にも内皮型にも發展し得る事を確かめて、次の1) 未熟型細網肉腫、2) 成熟型細網肉腫、3) a) 細網内皮肉腫、b) 細網骨髓肉腫、c) 細網淋巴肉腫に分類した。最近には緒方教授が血液網皮の未熟型の腫瘍を骨髓性細網肉腫(*Ewing* 氏肉腫)と骨髓性細網肉腫症に區別して、前

者則ち骨髓性細網肉腫の中、骨髓性網皮より發生するものを胚芽型、網狀型、内皮型、組織球型、造血型、異型(多形細胞型)の6型に、副骨髓性網皮より發生するものを肝臓の細網肉腫と脾臓の細網肉腫に分類せられた。

然し乍らこれらの各型の細網肉腫相互の間には、自づから發生頻度に相違があつて、*Hellner* は骨髓性細網肉腫の中最も屢々遭遇するものに定型的な組織像は、圓形又は卵圓形の細胞が多數に増殖して合胞性に連絡し、細胞には軽度の多形性が認められる。核の色質量は中等度であつて主として顆粒狀に配列されて居る。原形質は著しく染色性を缺きその境界は極めて不明瞭である。屢々腫瘍組織中に纖維性の細胞間物質があつて偽蜂窩狀の構造を呈すると記載して居る。*Geschickter and Copeland* は更に腫瘍細胞には軽度の多形性が認められるが、核分割像乃至巨態細胞は認められないのが普通である。又中央部に血管を有する腫瘍細胞の島が、壊死に陥つた腫瘍組織に圍繞せられて島嶼狀に存在する事がある。尙經過の長かつた症例又は腫瘍組織の早期に擴がつた場所には色々の遊走細胞の認められる事がある。然し形質細胞の浸潤は極めて尠ないのが當であると述べて居る。

然つて本例の組織像を見ると、以上の様な特徴が色々の程度に認められるのであつて、極めて定型的な *Ewing* 氏肉腫であると考へられる。而して腫瘍細胞の分化の度は部位によつて一様ではないが、*Oberling et Railéonu* の分類に依れば略々 *réticulosarcome différencié* に該當し、緒方教授の分類に従へば網狀型に一致するものと考へられる。

一方淋巴性細網肉腫は1924年 *Komocki* によつて淋巴肉腫症から獨立した疾患として分離し *Reticuloma* と命名せられて以來、多數の學者によつてこの腫瘍は淋巴性組織の細網細胞から發生した腫瘍であり、腫瘍細胞の分化の程度に應じて多種多様な組織像を呈するものである事が注意せらるゝやうになつた。その後1930年に *Rössle* 教授並びに *Roulet* の研究があり、1932年 *Roulet* により 1) 未熟型又は胚芽型、2) 成熟型、3) 混合型の3型に分類せられた。1936年 *Oliveira* は淋巴性組織の細網細胞ばかりでなく、淋巴竇内皮細胞からも細網肉腫の發生する事を確めて、正常な細網細胞の分化を基礎として6型に分類した。本例の組織像をこれ等の淋巴性細網肉腫の分類と對比して見ると、*Roulet* の成熟型に該當し、*Oliveira* の *fibro-cellulär differenzierte Form* に一致して居る。

細網細胞から發生した細網肉腫が、正常な細網細胞の分化過程の形態に一致して多種多様な組織像を呈する事は上述した通りであるが、一つの細網肉腫がいつまでもその形態にとゞまらず時間の経過と共に別の形態を示すやうになる事は *Oberling, Cracium et Ursu, Oliveira, Döring, 三川* 等に依つて報告せられて居る通りである。この中1938年 *Döring* に依つて報告せられた症例は淋巴性細網肉腫であつて、9年半の経過を有し、7回に亘つて試験的檢索を行つた所、最初には *Oliveira* の第1型に屬する組織像を呈して居つたものが、最後には細網肉腫と淋巴肉腫との混合型である造血型に迄分化した症例であつて、若い腫瘍細胞が一方に淋巴性網皮に分化すると

同時に、他方に淋巴性實質細胞に分化する傾向を示して居るもので興味ある症例であると考へられる。これを以て見ると、細網肉腫のあるものに於いては、時間の経過と共に幾分なりとも分化の程度の高いものに移行するものである事を認める事が出来、従つてこの傾向のあるものに於いては原發竈と轉移竈との區別に役立つ場合があると思へる事が出来る。又網皮から發生する腫瘍の擴がり方に就いて考察して見ると、骨髓性のものに於いては主として全身の骨髓性組織を、淋巴性のものに於いては全身の淋巴性組織を侵すものであるが、緒方教授は病變の擴がり方が限局性で、網皮性系統に屬する組織の或る一局所に一般の肉腫と同様な形式を以つて現はれたものを細網肉腫と稱し、病變の擴がり方が系統的で、廣い部分に亘つて所謂系統疾患の形式を以つて現はれて來たものを細網肉腫症と命名せられた。しかしこの分類は臨牀的或は病理解剖學的な立場から行はれたものであつて、細網肉腫が非常に早期に系統的に轉移を起した場合と眞の意味の細網肉腫症との間には鑑別の困難な症例があり、Roulet, Oliveira, Döring 等はこれ等を總べて廣い意味の轉移で説明して居る。1938年入戸野は2例、1939年三川等は1例の全身の淋巴性系統を殆んど全部侵した淋巴性細網肉腫症を報告し、その脾臓に於いては殆んど正常大の淋巴濾胞も總べて腫瘍化し、殊に既存の細網細胞がその儘腫瘍細胞に化生して居る感がある事に著目して居る。三川等の例は廻腸及び胃に於ける淋巴濾胞迄腫瘍と化して居た。而してこれらの例に於いては明かな原發竈がなく、脾臓その他の所見からこれを強いて轉移をもつて説明するよりは、腫瘍の多中心性發生を容認した方が妥當であると思へ、腫瘍の擴がり方に關して、原發竈より次第に轉移性に擴がるものゝ外に、明らかに淋巴液網皮に多中心性に發生するものがある事を強調してゐる。

續つて本例に就いて見ると、臨牀的に最初に病變が發生したのは下顎骨骨髓であり、脊椎及び骨盤等に腫瘍の増殖した時期は發病後5ヶ月目であるを推察せられる。又組織學的にも下顎部の腫瘍に於いては格子纖維の膠原化が甚だしく、他の部分に較べて明かに陳舊性で且つ分化の度も高いのであるから、この部位に於ける腫瘍の擴がり方は椎骨や骨盤に較べて狭いのであるが、下顎骨が原發竈であつて、他の椎骨、骨盤等の腫瘍並びに肺臓及び淋肥腺の腫瘍は従つて何れも轉移性に擴がつたものである事は明らかである。

本腫瘍の頻度は必ずしも低いものではなく、米國の1935年度の Registry of bone sarcoma によれば1705例の骨腫瘍の中、骨元の肉腫は773例、良性巨細胞腫瘍313例、Ewing氏肉腫は171例であつて第3位に位して居る。又 Johns Hopkins Hospital の外科病理研究室の骨の肉腫650例中約15%が Ewing氏肉腫であつた。

本腫瘍の發生年齢は Geschickter and Copeland の統計に依れば、125例中95%は4歳より25歳の間に起つて居り、最低年者は2½年で最年長の患者は44歳であり、50%は10歳から20歳

の間に起ると報告してある。則ち *Ewing* 氏肉腫は幼年者の疾患であると言ふ事が出来る。尙發現頻度の男女別に就いては男性は女性の大體2倍と云ふ事になつて居る。然し乍ら彼等の統計に於いても10歳以下のものは25例であつて、6歳以下のものは僅かに6例に過ぎない。則ち本例の如く満5歳の小兒に發生する事は比較的珍らしい事である。又發現頻度に關しては人種的にかなりの差異があり、Caucasian に多く Negro に少ないと謂はれて居る。我が國に於いてはその報告は殆んどないのであつて、僅か石原氏の1例の報告があるに過ぎないやうである。然かもこれはレ線學的觀察が主であつて、組織學的檢討が缺けて居るのは遺憾である。然し近年東大病理學教室の病的材料検査部に於いて屢々 *Ewing* 氏肉腫が認められて居り、我が教室に於いても他に1例試験切片により診斷が確定せられたものがある。従つて我が國に於いて今日迄報告せられたものが殆んどないのは組織學的に十分檢索せられなかつた爲めであつて、必ずしも稀なものではないと考へられる。試験切片に就いて診斷が確定したものが多いのであるから、今後多數の報告が現れ、この方面の知見が豊富になつて来る事が期待せられる。

次に發生部位は *Geschickter and Copeland* によれば126例中大腿骨が28例、脛骨24例、頸骨16例等であると云ふ。即ち本例の様な原發竈を有するものは必ずしも稀ではないと思考せられる。又發生部位に關しては *Hellner* は四肢の長管狀骨の骨端に近い骨體部に發生する場合が多く、稀に骨體の中央部に來る事もあると記載して居る。又 *Ewing* 氏肉腫の轉移竈は原發竈以外の骨髄、肺臓及び淋巴腺に殆ど限られて居ると云はれて居るが、本例に於いても以上の3者以外には全く腫瘍の轉移は認められなかつた。

又 *Geschickter and Copeland* に依るとこの腫瘍の發生した場所に外傷の既往症を有する場合が屢々あり、外傷と症狀發現の間隔は平均5ヶ月半であると云つて居る。然し外傷が原因となつてこの腫瘍が發生したものか、それとも外傷が誘因となつて腫瘍が急速な發育を遂げるやうになつたものかこの點は詳かではない。本例に於いては外傷の既往症はなかつたものである。

局所所見としては、疼痛が最初に現はれる一番重要な症狀である。最初に侵襲する疼痛は痙攣的疼痛、激痛、又は作業時の疼痛等性質は一様でなく、しかも間歇的に起つて來る。而して腫瘍が擴がるに従つて、疼痛も激甚となり、休止期間も短縮されて來るものである。疼痛が始まつて間もなく腫脹が現はれて來る。この大いさは單なる限局性腫脹から、非常に大きくて長管狀骨の殆んど全長に亙る紡錘形の腫脹に至るまでの色々の大きさを示す。皮膚との癒着はなく、骨膜とは鞏固に癒着して居る。硬さは硬彈性で、骨よりは軟かく波動の觸れない場合が多い。この腫脹は大體疼痛と平衡して間歇的に消長し、治療が行はれると特に腫脹の大いさの變動が甚しくなる。これは腫瘍の出血と吸收機轉に基くものと考へられて居る。尙屢々水腫、表層血管の擴張、局所の體溫上昇が認められる。病的骨折は非常に稀である。これ等の所見は *Ewing* 氏肉腫に定型的なものとして多くの學者に依り記載されて居る。レ線學的には *Ewing* 氏肉腫の場合には特有な所見の認められる事が舊くから注意せられて居つて、*Geschickter and Copeland*

はこの腫瘍の最も初期のX線像は緻密骨の陰影の増加と幅の増大であつて、これは腫瘍組織が早期に好んで緻密骨質の細管内に滲透性に浸潤した結果、これに反應して緻密骨の硬化と新生が起つた事を意味するものであり、Ewing 氏肉腫は最初から破壊性に進行するものでない事を指摘して居る。この時期が経過すると骨質の破壊が起つて来る。Hellner の記載によると、この腫瘍の比較的初期の像として先づ中央部に卵圓形の境界の不鮮明な透明窩が現はれて来る。この透明窩は速かに緻密骨に移行し、その長軸に沿つて骨幹骨質の中を層板狀の透明窩となつて擴がって行く。これは組織學的に腫瘍細胞が Havers 氏小管を通つて骨質を吸収しつゝ長軸の方向に急速に擴がって行く所見と一致して居る。この時期を経過すると骨膜の反應が現はれて、外骨膜性に球葱狀に骨の新生される所見が認められる。これが Ewing 氏肉腫の特徴の一つである球葱狀X線像である。然し外骨膜性の骨形成は常に球葱狀とは限らず、骨の表面から周圍に向つて樹枝狀に或は針狀に放射したやうになつて起る事もあると記載せられて居る。扁平骨の Ewing 氏肉腫のX線像は長管狀骨とは異つて境界の不鮮明な斑狀の透明窩として認められる場合が多い。

全身所見としては、若年者の場合には殆んど常に發熱を見、又末期になつて他の臓器に轉移がおこると比較的高熱が現はれて来る。この熱と平衡して尿に蛋白質や細胞成分が混じて来る事がある。末梢血液像には著變なく、一定した變化は認められない。患者の營養狀態も一定して居らない。末期になつて肺臓に轉移が起ると、胸部の疼痛、咯血等の症狀が現はれ、脊椎骨に轉移が起ると屢々下半身麻痺が來ると記載されて居る。

以上が Ewing 氏肉腫の局所的、X線學的並びに全身的の一般的の症狀であるが、臨牀的に正確な診斷を下す事は中々容易ではなく、慢性骨髓炎、化膿性骨髓炎と誤診される場合が多い。特に Garré 氏の硬化性非化膿性骨髓炎とはX線像が非常に似て居るので區別がつかないと云はれて居る。扁平骨の Ewing 氏肉腫は良性巨細胞腫瘍、結核症、微毒性疾患と混同され易いものである。又多發性骨髓腫、骨元の肉腫、癌腫轉移、Christian 氏病、淋巴性白血病として誤診せられる場合もある。従つてこの腫瘍の診斷には組織學的検査が必要缺くべからざるものである。この腫瘍は検査材料を別出すると早期に轉移を起す場合があると云はれて居るが早期診斷の利益を重んじて推奨されて居る。又この腫瘍は Röntgen 照射に非常に敏感であるので、試験照射は組織學的診斷に劣らず大切なものとされて居る。

この腫瘍の豫後は一般に不良であつて、Geschickter and Copeland に依れば87%の死亡率を示すとされて居る。従つて早期診斷と早期治療とは極めて重大な意義を有するものである。治療法としては Röntgen 照射と切除手術を併用する事が推奨せられて居る。この腫瘍は Röntgen 照射に非常に敏感であつて、腫脹並びに症狀の輕快と死期を延長する事が出来るが、これは一時的のものであつて決して永久治療を意味するものでなく、再發する場合が非常に多い。従つてこれと同時に外科的處置が重要視せられて居る。

本例に於いては初め自覺症狀なしに腫脹が現はれたものであつて、最初から肉腫の診断が下され、Radium 及び Röntgen 治療に依つて一時快癒したが、3ヶ月後に再び該部に疼痛と腫脹が現はれ Röntgen 治療によつて一進一退の経過ををるに至つた。而して疼痛は再發に際して認められたものであつて、その性質に就いては小兒なるため判然としない。末期に於いては休止期間なく持続的激痛を訴へた。初期の下顎骨のレ線像に於いては腫瘍は下顎骨の長軸に沿つて擴がり、下顎骨下縁に於いては僅かながら外骨膜性骨形成が認められた。再發後2ヶ月目頃に突然39°の發熱があり、腫脹も甚しくなつて同時に腰部、髀臼關節並びに胸部に疼痛を訴へ、尿失禁及び下半身の運動麻痺が現はれた。然し胸部レ線像には著變を認めない。その後腰痛は著しく増強し羸瘦甚しく再發後4ヶ月目に死亡したものである。薦骨、腸骨及び恥骨のレ線像に於いては、骨外形には變化がなく主として斑狀吸收が認められた。

結 論

本例は6歳の男性小兒であつて、右側下顎骨第2乳臼齒部に原發した骨髓性細網肉腫則ち Ewing 氏肉腫並びにこれの轉移によつて羸瘦衰弱を來し死亡したものである。轉移竈は脊椎、骨盤を主とし、肺臟特に肋膜にもあり、顎下淋巴腺及び肺門部淋巴腺には極めて軽度の轉移が見られたに過ぎない。尙左肺下葉及び肺門部淋巴腺に結核性初期變化群が認められ、盲腸には極めて小さい結核性潰瘍があり、これに相當する腸間膜淋巴腺にも薄い結締織性被膜で包まれた恰も初期變化群と思はれる様な乾酪化竈を認めた。

拙筆するに當り御懇篤なる御指導と御校閲を 給はつた 恩師宮崎教授並びに 中村教授に對し謹んで感謝の意を表す。

文 獻

- 1) 石原惠三, 日本レントゲン學會雜誌, 第14卷, 129頁, (昭和11年).
- 2) 三川左武郎, 角原時之介, 藤崎三郎, 北越醫學會雜誌, 第54年, 582頁(昭和14年).
- 3) 緒方知三郎, 內科學會雜誌, 第26卷, 788頁(昭和13年).
- 4) 緒方知三郎, 癌, 第33卷, 455頁(昭和14年).
- 5) 岡村一郎, 熊本醫學會雜誌, 第15卷, 727頁(昭和14年).
- 6) 高原高三, 耳鼻咽喉科臨牀, 第34卷, 779頁, 867頁, 959頁(昭和14年), 第35卷, 8頁, 91頁, 181頁(昭和15年).
- 7) Borak, I., Arch. klin. Chir., Bd. 172, S. 301 (1932).
- 8) Charache, H., J. Bone Surg., Vol. 19, p. 533 (1937).
- 9) Connor, C. L., Arch. Surg., Vol. 12, p. 789 (1926).
- 10) Crowell, B. C., Surg. etc., Vol. 60, p. 596 (1935).
- 11) Döring, G., Beitr. path. Anat., Bd. 101, S. 348 (1938).
- 12) Ewing, J., Proc. New-York path. Soc., Vol. 21, p. 17 (1921).
- 13) Ewing, J., Proc. New-York path. Soc., Vol. 24, p. 93 (1924).
- 14) Geschickter and Copeland, Tumors of bone. New-York, p. 381 (1936).
- 15) Hellner, H., Die Knochengeschwülste. Berlin. S. 132

- (1938). 16) *Ishihara, K.*, Zbl. Chir., Bd. 63, S. 2175 (1936). 17) *Kolodny*, Arch. Surg., Vol. 9, p. 636 (1924). 18) *Komocki, W.*, Virchow's Archiv, Bd. 250, S. 517 (1924). 19) *Melnick, P. J.*, Amer. J. Canc., Vol. 19, p. 353 (1933). 20) *Oberling, Ch.*, Bull. de Canc., 17, 259 (1928). 21) *Oberling, Ch. et C. Railéanu*, Bull. Assoc. franc. Étude Canc., 21, 333 (1932). 22) *G. de Oliveira*, Virchow's Archiv, Bd. 298, S. 464 (1936). 23) *Porter, J. L., R. C. Loneragan and F. D. Gunn*, Surg. etc., Vol. 62, p. 969 (1936). 24) *Rössle, R.*, Beitr. path. Anat., Bd. 103, S. 385 (1939). 25) *Rössle, R.*, Virchow's Archiv, Bd. 279, S. 310 (1929). 26) *Roulet, F.*, Virchow's Archiv, Bd. 277, S. 15, 1930. 27) *Roulet, F.*, Virchow's Archiv, Bd. 286, S. 702 (1932). 28) *Spitzenberger, O.*, Röntgenprax., Bd. 5, S. 590 (1933). 29) *Sycamore and Holmes*, Amer. J. Roentgenol., Vol. 28, p. 223 (1927).

Auszug

Ein Sektionsfall von Ewing-Sarkom (Retikulosarkom des Knochenmarks)*

Von

Masao Itoh und Kiyoshi Makino

(Aus dem Pathologischen Institut und der Chirurgischen Abteilung der Staatlichen
Zahnärztlichen Hochschule zu Tokio. Leiter: Prof. Dr. Y. Miyasaki
und Prof. Dr. H. Nakamura)

(Eingegangen am 14 September 1940)

Es handelt sich um einen 6jährigen Knaben, der 6 Monate lang vor dem Tode mit kurzen Unterbrechungen an Schmerzattacken und Weichteilschwellung an der rechten Wangengegend gelitten hat. Man dachte an ein Sarkom, aber es war ein Tumor, der sich als strahlenempfindlich erwies, weswegen mehrere Röntgen- sowie Radiumbestrahlungen mit gutem Erfolg angewendet werden konnten. 3 Monate später nach Beginn der Erkrankung trat ein Rezidiv mit Schmerzen und Schwellungen ein. Der Tumor erwies sich immer wieder als stark strahlensensibel; nach weiteren Röntgenbestrahlungen zeigte sich jedoch ein schwankender Verlauf. 5 Monate später nach Beginn der Erkrankung stieg plötzlich das Fieber bis auf 39°C und die Weichteilschwellung im betreffenden erkrankten Kieferkörperabschnitt nahm stark zu. Zugleich traten Schmerzen in der Lumbalgegend, dem Hüftgelenk und der Brustgegend auf. Das Röntgenbild ergab eine hoch-

*In einem auf der 31 Jahresversammlung der Japanischen Krebsforschungsgesellschaft 1939 gehaltenen Vortrag.

gradige Zerstörung und unscharf begrenzte Aufhellung des rechten Unterkieferkörpers (Abb. 1). Durch die Metastasen in der Wirbelsäule und dem Hüftbein kam es zu einem streifigen und herdförmig-fleckigen Aussehen (Abb. 2). 6 Monate nach Beginn der Erkrankung Exitus bei hochgradiger Abmagerung.

Bei der Sektion stellte man eine faustgrosse Geschwulst im Bereich des rechten Unterkieferkörpers mit ausgedehnter Nekrose mit Metastasen in der Wirbelsäule, Kreuz-, Darm-, Schambein und den Rippenhälsen fest; diese Knochengewebe erlitten jedoch dadurch keine Formveränderung (Abb. 4). Ausserdem wurden Metastasen in den rechten Submandibularlymphdrüsen, den Hilusdrüsen, den Bronchialdrüsen, der Pleura und geringes Einwachsen der Metastase von der Pleura in die Lunge festgestellt (Abb. 3).

Histologisch bestand der Tumor bei der Probeexcision der primären Mandibulargeschwulst aus mittelgrossen, meist längsovalen oder spindeligen Zellen, die durch dünne, kurz ausgezogene Fortsätze miteinander in Verbindung stehen oder oft eine plumpe protoplasmatisch synzytiale Anordnung zeigen. In Bezug auf den Kern handelt es sich um eine Vielgestaltigkeit. Der Kern ist aber meist rund, oval oder spindelig und enthält staubförmig verteilte, wenig oder viel Chromatin und gewöhnlich ein Kernkörperchen. Bei der Silberimprägnation sieht man die Fibrillen oft intraplasmatisch liegen, um sich dann den Zellausläufern entlang zu ziehen und weiter sich extracellulär mit anderen benachbarten Fibrillen zu verbinden. An anderen Stellen treten zwischen den Zellen reichlich Fasern hervor; diese Fibrillen zeigen fast überall eine so deutliche Verbindung mit den Zellen, dass sie scheinbar von ihnen gebildet sind. Diese Tatsache tritt bei der Silberimprägnationsmethode nach *Oliveira* sehr deutlich auf (Abb. 7). Im Protoplasma befinden sich im allgemeinen feine mässige Fettkörnchen. Bindegewebszüge, die meist durch Kollagenisierung der Gitterfasern entstanden sind, laufen zwischen den Zellen und prägen dem Tumor ein alveoläres Aussehen auf (Abb. 5 und 6).

Die maligne Proliferation in den Submandibularlymphdrüsen, der Pleura, der Lunge, den Hilusdrüsen und den Bronchialdrüsen war aus teils locker liegenden, teils in retikulären Verbänden zusammenhängenden Zellen aufgebaut, die ein reiches Fibrillengerüst bildeten (Abb. 8, 9, 10, 11 und 12). Die Wirbelsäule und das Hüftbein wurden durch die meist zu retikulären Verbänden vereinten Geschwulstzellen umgeben, in denen Nekroseherde und zerstörte Kompakta- sowie Spongiosabälkchen zerstreut vorhanden sind



Abb. 1. Röntgenbild des rechten Unterkieferkörpers. 4 Monate nach Beginn der Erkrankung. Starke Auflockerung und Zerstörung des Kieferknochens.



Abb. 2. Metastasen im Lendenwirbel, Kreuz- und Darmbein. Zugehöriges Röntgenbild. Unschärf begrenztes herdförmig-fleckiges Aussehen.

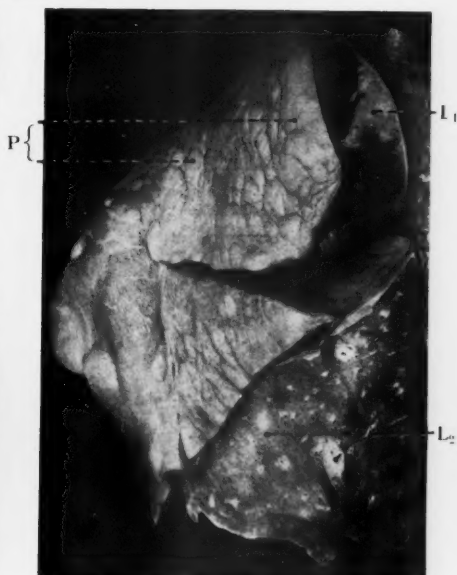


Abb. 3. Pleurametastasen. Bei P flache, rundliche Tumormetastasen in der Pleura. Bei L₁ mit Pleurametastase kontinuierlich eingedrungene Lungenmetastase. Bei L₂ geringe Metastase in der Tiefe der Lunge.



Abb. 5. Probeexcision des *Ewing-Sarkoms* des Unterkiefers. Bindegewebszüge laufen zwischen den Zellen und prägen dem Tumor ein alveoläres Aussehen auf (Hämatoxylin-Eosin).

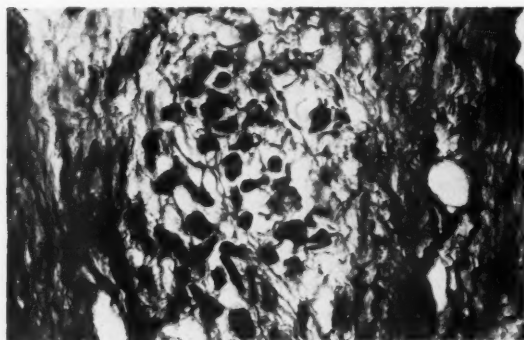


Abb. 6. Dasselbe Retikulosarkom wie in Abb. 5. Reichliche Ausbildung und Kollagenisierung argentophiler Fasern. Versilberung nach *Oka*.

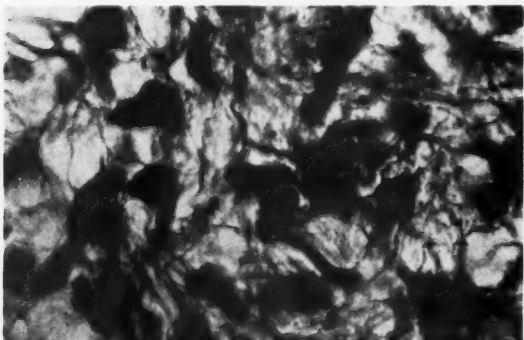


Abb. 7. Dasselbe Retikulosarkom wie in Abb. 5 und 6 bei Silberimprägnation nach *Oliveira*. Viele gleichmässig ausgerichtete Fasern, die sich an den Rändern der Zellen differenzieren.

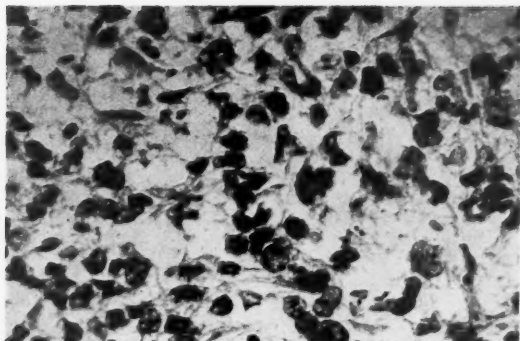


Abb. 8. Metastase in einem submandibulären Lymphknoten. Geschwulstzellen stehen in Verbindung mit den Fasern eines feinmaschigen Retikulumnetzwerkes und hängen durch dünne lang ausgezogene Fortsätze zusammen (Hämatoxylin-Eosin).

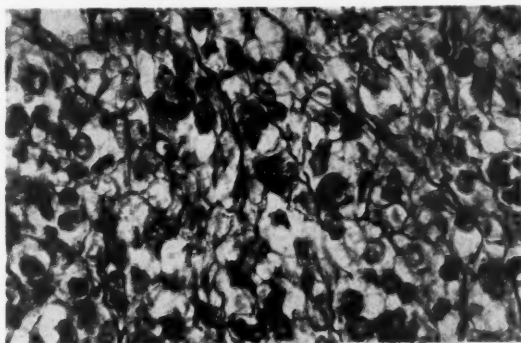


Abb. 9. Derselbe Tumor wie in Abb. 8 im Silberbild nach Oka. Geschwulstzellen treten in Verbindung mit den argentophilen Fasern eines gut entwickelten Netzwerkes.

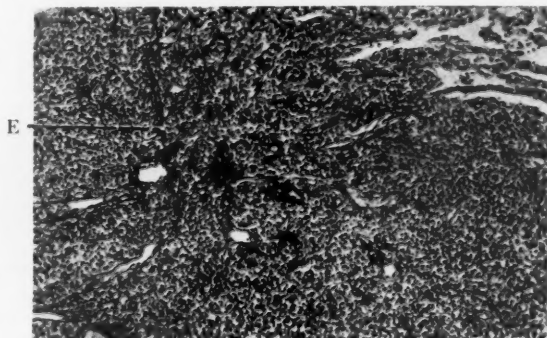


Abb. 10. Pleurametastase. Links Metastase in der Pleura. Bei E im allgemeinen gut erhaltene subpleurale elastische Fasern. Bei ausgedehnter Metastasierung in der Lunge werden dieselben Fasern oft zerstört (Elastica-van Gieson)

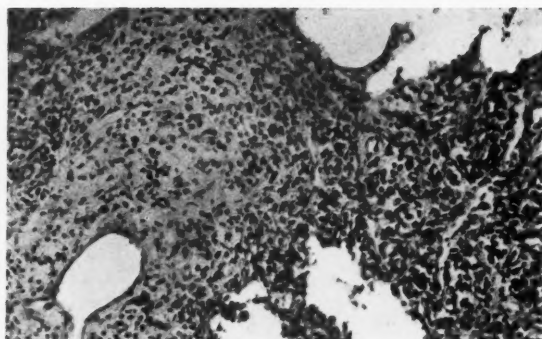


Abb. 11. Lungenmetastase. Links perivaskuläre Geschwulstzellen zeigen besonders durch protoplasmatische Fortsätze augenscheinliche retikuläre Verbände (Hämatoxylin-Eosin).

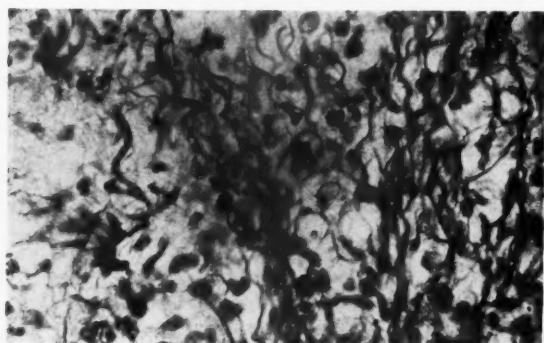


Abb. 12. Dieselbe Metastase wie in Abb. 11 bei Silberimprägnation nach Oka.

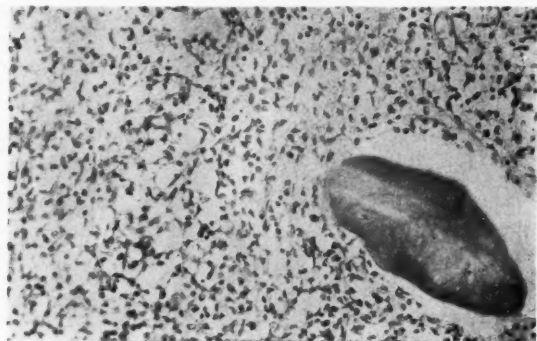


Abb. 13. Brustwirbelmetastase. Durch dünne, lang ausgezogene Fortsätze miteinander in Verbindung stehende Geschwulstzellen (Hämatoxylin-Eosin).

(Abb. 13). Hieraus kann man die verschiedenen Differenzierungsstufen der retikulären Elemente der Tumorzellen zwischen Primärherd und metastatischen Gewächsen erkennen.

Aus dem genannten morphologischen Befunde kann man feststellen, dass dieser Tumor ein Retikulosarkom ist und dass, da die Metastasen sich hauptsächlich in anderen Knochen, der Pleura, der Lunge und geringfügig in anderen Lymphknoten befinden, diese Geschwulst ein im rechten Unterkieferkörper entstandenes myeloisches Retikulosarkom (*Ewing-Sarkom*) ist. Die histologischen Bilder entsprechen jedoch dem differenzierten Retikulosarkom nach *Oberling* und dem retikulären Typus nach *Ogata*, in dem Klassifizierungsschema des myeloischen Retikulosarkoms und auch der fibrocellulär differenzierten Form nach der von *Oliveira* gegebenen Einteilung des lymphatischen Retikulosarkoms.

β-Indolylessigsäures Kalium の二十日鼠癌發育に 及ぼす影響に就いて

田 中 秋 三 坪 井 澄 也

(京都府立醫科大學病理學教室 主任 梅原教授)

(昭和15年9月19日受付)

第1章 緒 論

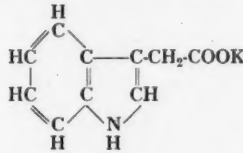
著者等は化學構造惡性腫瘍との關係を検索し兼ねて生長ホルモンと癌腫發育との關係を闡明せんが爲め、植物生長ホルモンの一たる β-Indolylessigsäures Kalium の Bashford 系二十日鼠癌發育に及ぼす影響を研究して興味ある成績を得たり。

植物に於ける向光性の原因への探究は遂に生長素發見の端緒となり、1881年 Darwin は初めて向光性に關する研究を行ひ、其後 Boysen Jensen⁽¹⁾, Padi⁽²⁾ 及 Went⁽³⁾ 等多數の學者の研究あり、1927年 Went⁽⁴⁾ は生長素なる名稱を提出せり、生長ホルモンの研究に最も貢獻ありしは和蘭 Utrecht 大學有機化學者 Kögl にして 1933年⁽⁵⁾ Auxin a $C_{15}H_{22}O_5$, 1934年⁽⁶⁾ Auxin b $C_{18}H_{30}O_4$ 及 Heteroauxin $C_{10}H_9NO_2$ を發見せり。Auxin 及 Heteroauxin は化學構造式の異なるに係らず等しく生長作用あるは興味深き事實なり、曩に 1901年 Wildiers⁽⁷⁾ は Bios なる名稱を唱へ、Eastcott⁽⁸⁾ は Bios- I (Meso-inosit), Kögl⁽⁹⁾ 等は Bios II (Biotin) 後更に Bios III 等を發見せり。

一般に生長ホルモン又は生長素は生長素A及生長素Bに分類せられ、前者に屬するものに Auxin a, Auxin b, Heteroauxin 及 Indol 誘導體等ありて、後者に屬するものに Bios I, Bios II, Bios III 等あり。生長ホルモンは植物の生長と密接なる關係ありて正常生長促進、新根形成、挿木繁殖、單爲結實、形成層細胞分裂(肥大生長)、瘤形成、子房壁生長、種子發生促進、休眠打破、落果防止及傾性運動等種々興味ある生理作用ありて細胞の増大のみならず細胞の分裂にも影響す。

Heteroauxin は元來非常に不安定にして日光により褐色となりて沈澱し效力減退し、殊に溶液にては暗所にても數日にして變化する故實用上不便なれき Kalium 鹽の如き中性鹽は溶液にても著しく安定なり、β-Indolylessigsäures Kalium は Indolylessigsäure (Heteroauxin) の Kalium 鹽にして次の構造式を有する淡黃褐色粉末

にして、分子式 $C_{10}H_8O_6NK$ 分子量 213, 168 にして水、酒精、Aether, Chloroform, 醋酸及 Ammonia 等によく溶解す。



第2章 文獻的概説

第1節 植物學的研究 生長ホルモン發見以來植物學上に於ける該物質の研究は毎年多數の發表を見、其の中著者等の檢索せる Heteroauxin に關する文獻のみにても約 200 篇あり。生長ホルモンに關する綜説乃至單行本には柴田⁽¹⁰⁾、頼巖⁽¹¹⁾、木下⁽¹²⁾⁽¹³⁾、並川⁽¹⁴⁾、今村⁽¹⁵⁾、戸井⁽¹⁶⁾、國原⁽¹⁷⁾、三木⁽¹⁸⁾、服部⁽¹⁹⁾、Maschmann und Laibach⁽²⁰⁾、Kögl⁽²¹⁾、Boysen Jensen⁽²²⁾、Otte⁽²³⁾、Schlenker⁽²⁴⁾、Went and Thimann⁽²⁵⁾等あり。Auxin 及 Heteroauxin に關する研究は多けれど β -Indolylessigsäures Kalium に關する研究は甚だ少し。Avery, Burkholder and Creighton⁽²⁶⁾は燕麥試験にて種々の物質中 β -Indolylessigsäure 及其の誘導體は作用最も強く、就中酸にては 20.2° の屈曲を來すに 312 r/L を要すれど Kalium 鹽にては 156 r/L にて足るを證して、Kalium 鹽は酸の 2 倍の作用ありと述べ、Bonner⁽²⁷⁾は同じく燕麥試験にて同一モル濃度にては兩者共作用は等しき事を證明し、Zimmermann and Hitchcock⁽²⁸⁾も Kalium 鹽の方は水に良く溶解すれど作用は等しいと云へり。Scheer⁽²⁹⁾も伸長生長法にて檢せるにこの兩物質共作用著明なるも就中 Kalium 鹽は、有效なりと述べ、Gustafson⁽³⁰⁾は種々の植物に於いて人工的單爲結實に就いて觀察せしに此等兩物質共殆んど同様の效果ありと報ぜり。更に Thimann and Schneider⁽³¹⁾は燕麥の彎曲試験に於いて Indolylessigsäure の作用は Kalium 鹽に劣らず且高濃度に於いては Kalium 鹽は却つて酸より毒性少く、鹽類に就きて燕麥の幼葉鞘切片の生長に對する反應の強さは $Ca < Li \leq Rb < Na \leq K$ なりと報ぜり。

第2節 動物學的研究 Heteroauxin と動物との關係の文獻は甚だ少く、Offhaus⁽³²⁾は Heteroauxin はヒラタコクヌストモドキ Tribolium confusum Duv. なる一種の昆蟲の發育には影響を及ぼさずと云へり。

第3節 化學的研究 1885 年 Salkowski⁽³³⁾は β -Indolylessigsäure を醗酵生成物質並人尿中に發見し、Herter⁽³⁴⁾は之を異常なる腸内細菌を有する一例に於いて尿中

より分離せり、*Nencki und Sieber*⁽³⁵⁾, *Rosin*⁽³⁶⁾, *Garrod and Hopkins*⁽³⁷⁾, *Herter*⁽³⁴⁾は之を正常尿に於いて試験例中 10% に於いて呈色反應によりて證明し、眞島及小竹⁽³⁸⁾は之を化學的に合成せり。Kögl, *Haagen-Smit und Erxleben*⁽⁶⁾は人尿より Auxin a の他に生長作用強き物質を化學的に得、之が β -Indolylessigsäure なる事を證して新に Heteroauxin なる名稱を唱へ、本物質は人尿 100 L 中より 82 mg 得られ而して人尿中の生長物質中の 20% 迄を占むと云ふ。又 Kögl und *Kostermans*⁽³⁹⁾は酵母及菌類から本物質を分離し而して酵母 50 kg より 1.2 mg の微量を得たり。更に 1935 年⁽⁴⁰⁾化學構造式上生長作用には Carboxyl 基と二重結合が必要なりとし、23 種類の化合物中生長作用あるもの 11 種類を記載せり。Koepfli, *Thimann and Went*⁽⁴¹⁾は豌豆試験法及燕麥試験法により生長ホルモンの化學構造と生理作用との關係を 47 種類の化合物に就きて研究し生理作用ある物質 19 種類を挙げたり。

尿中 Heteroauxin の出現の起源は未だ闡明せられざるも、恐らく腸内細菌の分解作用によつて形成されて循環系統を経て尿中に排泄されるを考へらる。

第 4 節 醫學的研究 腫瘍形成の原因をなす特殊發育素を想定する學者あり、即ち *Mendeleeff*⁽⁴²⁾, *Carrel*⁽⁴³⁾の Trephone, *Erdmann*⁽⁴⁴⁾, *Drew*⁽⁴⁵⁾の Trephone 又は X-素, *Caspry*⁽⁴⁶⁾等の Nekrohormon 及 *Maximow*⁽⁴⁷⁾等なり、*Maschmann*⁽⁴⁸⁾は二十日鼠癌及肉腫並家鶏肉腫より一つの生長素を取出せり。岩前⁽⁴⁹⁾は Heteroauxin の結核菌發育に對する影響を検せしに 1/1000-5/1000-10/1000 Mol の割合に Long 培養基に 10 cc に添加せしに著しく發育の抑制さるゝを報ぜり。

第 3 章 實驗材料及實驗方法

第 1 節 實驗材料 實驗動物は體重 15 g 前後の健康二十日鼠を使用し玄米及新鮮野菜を以つて飼養し、移植苗は *Bashford* 系二十日鼠癌にして β -Indolylessigsäures Kalium は三共農藥株式會社製品なり。

第 2 節 實驗方法 *Bashford* 系二十日鼠癌移植後 10 日目に摘出して飯粒大に鉗切りし癌腫組織片を二十日鼠背部皮下に移植せり。移植後 10 日目に腫瘍の發育せるものゝ中可及的同大のものを選択して 4 群即ち對照群、0.03 mg、0.3 mg 及 3.0 mg 連續注射群とし、腫瘍の大きさは腫瘍の縦徑、横徑及高さの總和を以つて示し單位はmmなり而して計測は熟練すれば誤差少し。 β -Indolylessigsäures Kalium は 0.01% 0.3 cc、0.1% 0.3 cc 及 0.5% 0.6 cc を腫瘍部附近の皮下に徐々に注射せり。

實驗は毎日午前 10 時より同 12 時の間に行ひ、腫瘍の大きさ測定後注射し 10 日間繼續し、摘出腫瘍は肉眼的に組織像を觀察せり。

第4章 實驗成績

本實驗に使用せし移植動物總數は204頭にして、其の中癌腫發生動物總數は121頭に

第1表 *Bashford* 系二十日鼠癌移植率

移植動物總數	癌腫發生動物總數	移植率
204 頭	121 頭	59.3%

して移植率は59.3%なり(第1表参照)。

β -Indolylessigsaures Kalium の毒性

に就きては體重 10 g 前後の二十日鼠に

β -Indolylessigsaures Kalium 0.5%水

溶液を皮下に 0.2, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 及 5.0 cc 注射し、靜脈内には尾靜脈より 1.0%水溶液を徐々に 0.1, 0.5 及 1.0 cc 注射して1週間に涉りて生死を觀察せり。實驗結果を見るに二十日鼠に對する致死量は皮下注射にては 15 mg、靜脈注射にては 10 mg にして後者の場合は前者の場合に比して毒性強し。

第2表 對照群に於ける *Bashford* 系二十日鼠癌の發育

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	動物番號	8	9	10	11	12	13	14	動物番號	15	16	17	18	19	20
28/IV	3.73	0.28	4.81	1.12	0.23			20/IV	1.83	5.20	3.72	2.62	1.13	4.41		4/VI	2.72	2.18	3.12	2.22		
29/IV	4.23	5.33	5.11	1.32	2.24			21/IV	1.94	0.23	4.42	7.24	3.14			5/VI	2.82	3.22	3.22	4.27		
30/IV	4.84	0.42	5.62	0.22	2.27			22/IV	2.04	4.26	4.72	2.64	4.04			6/VI	3.12	5.23	3.63	4.30		
1/V	5.34	3.50	6.42	1.23	2.28			23/IV	2.15	0.28	4.82	3.14	4.84			7/VI	3.33	3.25	4.03	3.33		
2/V	6.15	2.61	7.02	4.23	3.30			24/IV	4.25	4.31	5.13	3.03	4.53			8/VI	3.53	4.26	4.44	3.7		
3/V	7.06	0.67	7.32	2.63	3.30			25/IV	3.36	0.32	5.53	2.33	5.7			9/VI	4.13	4.28	4.17	4.42		
4/V	7.26	0.72	7.73	0.24	3.30			26/IV	3.86	2.33	5.83	5.42	5.8			10/VI	4.43	4.30	5.14	4.48		
5/V	7.96	2.76	8.23	1.24	3.31			27/IV	4.36	4.35	6.03	8.44	6.3			11/VI	4.53	7.33	5.24	5.2		
6/V	8.16	3.30	8.43	3.62	5.32			28/IV	4.36	5.36	6.33	8.44	6.4			12/VI	4.83	8.35	5.64	5.6		
7/V	8.56	4.34	8.13	3.62	6.32			29/IV	4.66	6.39	6.34	2.45	6.6			13/VI	5.04	0.77	7.85	5.38		
8/V	8.67	0.95	8.37	2.63	6.33			30/IV	4.66	7.41	6.74	1.84	6.7			14/VI	5.14	0.37	7.62	5.65		

第3表 β -Indolylessigsaures Kalium 0.03 mg 連續注射群に於ける

Bashford 系二十日鼠癌の發育

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
28/IV	3.23	7.14	2.92	5.20	2.12	7.24	2.42	5.27	2.82	4.19	1.83	2.36	3.02	5.29						
29/IV	3.64	1.22	3.12	5.25	2.92	7.27	2.62	5.33	3.33	2.42	6.23	3.54	0.30	2.52	9					
30/IV	4.14	8.32	3.52	5.36	3.12	7.27	2.83	4.34	2.72	9.23	4.34	6.31	2.62	9						
1/V	4.75	6.37	4.32	5.40	3.42	8.27	2.83	7.35	3.43	1.25	4.65	2.31	2.62	9						
2/V	5.15	9.40	4.42	5.45	3.52	8.27	3.13	3.84	0.35	5.35	5.25	4.75	7.32	2.73	0					
3/V	5.96	6.45	4.82	6.45	3.92	8.29	3.24	4.04	5.36	3.52	8.49	5.73	3.32	9.31						
4/V	5.96	7.50	5.22	8.48	3.92	9.34	3.54	4.15	1.37	7.37	2.94	9.57	3.42	9.31						
5/V	6.07	1.54	4.52	9.52	2.41	3.73	5.37	4.35	3.39	3.93	8.30	5.05	8.34	2.93	1					
6/V	6.07	2.56	5.63	2.52	4.23	9.37	3.94	4.65	6.40	3.93	1.51	1.61	3.52	9.31						
7/V	6.07	0.59	5.63	3.52	4.23	9.37	4.14	4.76	4.43	3.44	3.35	3.62	3.52	9.31						
8/V	6.06	8.61	5.63	3.54	4.43	5.38	4.24	7.66	4.54	6.34	4.56	2.36	3.03	1						

第4表 β -Indolylessigsures Kalium 0.3 mg 連續注射群に於ける

Bashford 系二十日鼠癌の發育

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
13/V	3.0	2.8	3.0	3.0	2.6	2.8	2.9	2.4	2.3	2.1	2.1	2.3	2.2	8.2	3.2	9.2	8.2	3.2	6.2	8.8
14/V	4.0	2.8	3.8	3.0	3.1	3.1	3.2	6.2	4.2	2.2	2.5	2.2	2.5	2.9	2.5	3.1	3.5	2.5	2.6	2.9
15/V	4.1	2.8	3.9	3.0	3.6	3.1	3.3	2.7	2.5	2.2	2.6	2.5	2.6	2.9	2.7	3.5	3.7	2.7	2.8	3.1
16/V	4.7	2.8	4.2	3.1	4.2	3.2	3.6	2.8	2.6	2.2	2.6	2.2	8.2	7.3	0.2	8.3	7.4	0.3	1.2	8.3
17/V	4.9	2.8	4.3	1.5	2.3	4.3	3.9	3.0	2.7	2.3	2.8	3.0	2.7	3.1	3.0	4.1	4.4	3.2	9.3	3
18/V	5.2	2.8	5.0	3.6	4.3	7.4	0.3	0.2	7.2	4.3	1.3	1.3	0.3	2.3	1.4	4.4	5.3	7.2	9.3	4
19/V	5.5	2.9	5.2	3.7	5.7	3.8	4.1	3.2	2.7	2.4	3.2	3.2	3.1	3.2	3.4	7.4	9.4	0.3	4.3	4
20/V	5.9	3.2	5.5	4.1	6.1	4.0	4.6	3.5	2.8	2.5	3.2	3.3	3.3	3.3	5.5	0.5	1.4	2.3	9.3	5
21/V	5.9	3.2	5.9	4.4	6.4	4.6	4.8	3.5	2.9	2.6	3.4	3.3	4.3	3.3	4.3	6.5	2.5	4.4	5.4	2.6
22/V	6.2	3.3	6.1	4.6	6.7	4.7	5.1	3.7	3.0	2.8	3.5	3.6	4.3	5.3	6.5	4.5	7.4	8.4	3.3	7
23/V	6.2	3.3	6.5	4.6	6.6	9.4	9.5	4.0	3.1	2.9	3.7	3.7	3.5	3.7	3.5	6.6	0.5	0.4	4.3	9

第5表 β -Indolylessigsures Kalium 3.0 mg 連續注射群に於ける

Bashford 系二十日鼠癌の發育

動物番號 二十日鼠癌腫發育(種)移植 25日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
	4/VI	2.6	2.9	4.3	2.4	4.9	3.2	2.5	2.5	2.8	2.3	2.7	1.7	2.7	2.4	2.7	2.3	2.4	2.0	1.7	1.9	
	5/VI	2.9	2.9	4.3	2.4	5.0	3.4	2.7	2.7	3.0	2.4	3.0	2.1	2.7	2.4	2.8	2.7	2.6	2.0	1.8	1.9	
	6/VI	3.3	3.2	4.4	2.5	6.3	6.2	7.2	8.3	0.2	4.3	2.2	2.8	3.4	3.3	3.2	3.1	3.1	2.2	5.2	3	
	7/VI	3.4	3.8	4.8	2.6	6.3	6.2	8.4	0.3	6.2	5.3	6.3	0.3	4.3	3.3	6.3	4.3	4.2	2.2	5.2	5	
	8/VI	3.4	3.9	5.3	2.9	6.3	7.3	1.4	1.3	8.2	9.3	8.3	2.3	4.3	3.3	8.3	9.3	7.2	4.2	7.2	6	
	9/VI	3.5	4.0	5.3	2.9	6.3	7.3	3.8	3.5	4.6	4.1	3.3	3.8	3.5	3.5	3.5	3.9	3.9	8.2	4.2	9	3
	10/VI	3.5	4.1	5.3	3.1	5.9	4.0	3.7	4.8	4.3	3.5	4.0	3.6	3.8	4.0	4.0	4.4	2.2	4.3	3.3	2	
	11/VI	3.5	4.4	5.6	3.4	5.9	4.1	3.8	5.0	4.5	3.6	4.3	3.9	3.8	4.1	4.2	4.3	4.2	4.3	4.3	4	
	12/VI	3.6	4.5	5.8	3.4	6.2	4.1	3.8	5.1	4.7	3.8	4.4	4.0	3.9	4.3	4.4	5.4	5.2	6.3	6.3	5	
	13/VI	3.8	4.7	5.9	3.7	6.3	4.2	3.8	5.2	5.0	3.9	4.7	4.1	4.1	4.4	4.6	4.6	7.2	7.3	8.3	7	
	14/VI	3.8	5.0	6.1	3.9	6.5	4.3	3.8	5.5	2.4	4.1	4.9	4.4	4.3	4.6	4.8	4.9	4.9	2.8	4.0	3	9

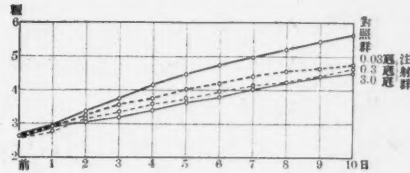
第6表 β -Indolylessigsures Kalium の Bashford 系二十日鼠

癌發育に及ぼす影響の平均成績表

日數	二十日鼠癌發育(種)			
	對照群	注射群(連續)		
		0.03 mg	0.3 mg	3.0 mg
前	2.65	2.61	2.65	2.62
1	2.96	2.93	2.79	2.87
2	3.35	3.26	3.13	3.02
3	3.73	3.56	3.38	3.21
4	4.14	3.76	3.58	3.42
5	4.48	4.00	3.75	3.61
6	4.74	4.18	3.95	3.78
7	5.00	4.38	4.10	4.03
8	5.19	4.52	4.24	4.21
9	5.42	4.65	4.40	4.39
10	5.64	4.72	4.59	4.56

β -Indolylessigsaures Kalium と 第1圖 β -Indolylessigsaures Kalium の *Bashford* 系二十日鼠癌發育に及ぼす影響の平均成績

二十日鼠癌發育との關係を検するに、對照群20頭及注射群60頭に於ける癌發育狀況は第2乃至第5表に示す如くにして、平均成績は第6表及第1圖に示す如し。



對照群20頭の平均成績に就きて見ると、*Bashford* 系二十日鼠癌移植後10日目にして2.65 cm なりしも、次第に發育して20日目に於いては5.64 cm に達し、其の發育度2.99 cm なり。而して其の發育速度曲線を検するに最初迄終末に於いては發育速度遅くして中間にては速度速し。 β -Indolylessigsaures Kalium 注射群に於いては0.03 mg, 0.3 mg 及3.0 mg 連續注射群各二十日鼠20頭宛の平均成績に於いては、*Bashford* 系二十日鼠癌移植後10日目にして夫々2.61 cm, 2.65 cm 及2.62 cm なりしも、次第に發育して20日目は夫々4.72 cm, 4.59 cm 及4.56 cm に達し其の發育度は夫々2.21 cm, 1.94 cm 及1.94 cm にして、何れも對照群の癌發育に比して著しく抑制せられ且濃厚なる程癌發育抑制度強し。

第5章 總括並考按

著者等は生長ホルモンの一なる *Heteroauxin* (β -Indolylessigsäure) の Kalium 鹽なる β -Indolylessigsaures Kalium の *Bashford* 系二十日鼠癌發育に及ぼす影響を研究せり。癌腫移植後10日目に於いて略々同様に癌腫の發育せる二十日鼠80頭を4群とし、之を對照群と注射群とに分ち後者を毎日夫々0.03 mg, 0.3 mg 及3.0 mg 宛10日間連續皮下注射せしに、注射群にては何れも對照群に比し癌腫の發育は抑制せられ且其の抑制の程度は濃度に比例せり。

又 *Indol* 並其の誘導體と生物學的作用との關係を考察するに、*Heteroauxin* の分子構造特異性に就きて *Kögl und Kostermans*⁽⁴⁰⁾は生長作用には Carboxyl 基と二重結合が必要なりとす即ち Carboxyl 基にては Ester となる Alkyl 基の高級なる程效力の減少するが如く、又二重結合にては Pyrrol 核の其れは生長作用に著しく影響せられ Benzol 核の影響に就いては詳細不明にして、核同族體にては Pyrrol 核の同族體は生長作用小なるか又は無く、Benzol 核の同族體の作用は僅に小なるが如しと述べたり。

Indol に就きて *Lapidari*⁽⁵⁰⁾は白鼠及鶏に於いて胎兒期に1/5000稀釋の *Indol* の

附加により畸形腫を發生せしめ、後腫瘍内へ Indol 反復注射により更に發育せしも良性にして自然的に吸收せられ移植は成功せず、只一匹の鶏では永く殘存せり云ひ、Biingeler⁽⁵¹⁾は594頭の二十日鼠を Indol の長期連續供給により8ヶ月後無白血病性淋巴腺症3頭、淋巴肉腫1頭、骨髓性白血病4頭及無白血病性骨髓症9頭にして、從つて造血臓器の腫瘍狀變化は合計17頭なりと報じ、Perkas⁽⁵²⁾は鶏12匹の皮下に Indol 水溶液を頻回漸次増量しつゝ注射せしも、Leukose に屬する血液像は惹起されず反之白血球は7萬まで増加せり云へり。

Indol 及 Skatol に就きては、宮尾⁽⁵³⁾はアミノ酸及其他蛋白分解産物中には悪性腫瘍の解糖作用は試験管内にては Benzol 核を有するもの就中 Indol 誘導體が最も強きを證し、生體にても更に宮尾⁽⁵⁴⁾は Indol 及 Skatol 0.5%水溶液を家兎體重1kg 毎1cc隔日に皮下注射せしに、加藤系家兎肉腫の發育は對照に比して抑制さるゝを證し其の中 Indol の作用は Skatol より強しと云へり。然れども Wacker und Schmincke⁽⁵⁵⁾は Indol 又は Skatol の5-10% Oliv 油溶液を家兎耳翼皮下に連續注射せしに高度の上皮性増殖を認めたり。

Tryptophan に就きては Fasal⁽⁵⁶⁾は腫瘍組織は正常組織に比し其の含有量が特に多量なりと述べ、宮尾⁽⁵⁷⁾は Tryptophan が白鼠癌に於いて1%水溶液を體重に100g に就き0.5ccの割合に毎日皮下注射するに鼠癌發育は對照に比し著明に抑制せられたり云ふ。

一般に植物生長ホルモンは植物の生長を促進するも高濃度にては生長は却つて抑制される事實あり。然るに著者等の實驗結果によれば β -Indolylessigsäures Kalium が二十日鼠癌發育を抑制せしは、上述の如く Indol, Skatol 及 Tryptophan 等の Indol 誘導體が動物癌發育を抑制せし諸學者の研究結果と對比するに興味深し。

第6章 結 論

β -Indolylessigsäures Kalium を Bashford 系二十日鼠癌鼠に連續皮下注射せしに、何れも對照群に比して癌腫發育は抑制せられ且濃度高き程其の程度強し。

本研究に要せし費用の一部は文部省科學研究費に貢ふ、記して謝意を表す。

文 獻

- 1) Boysen Jensen, Ber. dtsch. bot. Ges. 28, 118 (1910).
- 2) Paal, Ebenda. 32, 449 (1914); Jahrb. wiss. Bot. 58, 406 (1919).
- 3) Went, Rec. Trav. bot. néerl. 25, 1 (1928).
- 4) Went, Wuchsstoff und Wachstum. (1927).
- 5) Kögl, Hoppe-Seylers Z. 214, 241 (1933); Naturwiss. 21, 17 (1933).
- 6) Kögl, Haagen-Smit u. Erxleben, Ebenda. 228, 90 (1934).
- 7) Wildiers, Cellule. 18, 313 (1901).
- 8) Eastcott, J. physic. Chem. 32, 1904 (1928).
- 9) Kögl,

- Hoppe-Seylers Z. 242, 43 (1936). 10) 柴田, 科學. 5, 51 (昭和10年). 11) 額邇, 植物動物. 4, 1913 (昭和11年). 12) 木下, 植物動物. 4, 2087, 昭和11年, 5, 1865 (昭和12年); 6, 1885 (昭和13年). 13) 木下, 生長ホルモン. (植物學綜説 V). (昭和13年). 14) 並川, 植物動物, 6, 189 (昭和13年). 15) 今村, 植物動物. 6, 439 (昭和13年). 16) 戸井, 有機化學の進歩. (小竹及赤堀). 第I輯. 再版. (昭和13年). 17) 國原, 有機化學の進歩. 第II輯. (昭和14年). 18) 三木, 農業園藝. 14, 78, 571, 797, 1011, 1237, 1450, 1680, 1878, 2070, 2291, 2511, 2715 (昭和14年). 19) 服部, 生命と物質. (昭和15年). 20) *Maschmann und Laibach*, Biochem. Z. 255, 446 (1932). 21) *Kögl*, Z. Krebsforsch. 40, 203 (1934). 22) *Boysen Jensen*, Die Wuchsstofftheorie. (1935). 23) *Otte*, Die Wuchsstoffe im Leben der höheren Pflanze. (1937). 24) *Schlenker*, Die Wuchsstoffe der Pflanzen. (1937). 25) *Went und Thimann*, Phytohormones. (1937). 26) *Avery, Burkholder and Creighton*, Amer. J. Bot. 24, 51, 226, 553, 666, (1937); Bot. Gaz. 99, 125 (1937). 27) *Bonner*, Bot. Gaz. 99, 408 (1937). 28) *Zimmermann and Hitchcock*, Contrib. Boyce Thompson Inst. 8, 337 (1937). 29) *Scheer*, Amer. J. Bot. 24, 559 (1937). 30) *Gustafson*, Ebenda. 25, 237 (1938). 31) *Thimann and Schneider*, Ebenda. 25, 270 (1938). 32) *Offhaus*, Z. Vergl. Physiol. 27, 284 (1939). 33) *Salkowski*, Hoppe-Seylers Z. 9, 23 (1885); Ber. Chem. Ges. 13, 2217 (1880). 34) *Herter*, J. biol. Chem. 4, 239, 253 (1908). 35) *Nencki und Siefer*, J. Prakt. Chem. 26, 333 (1882). 36) *Rosin*, Virchows Arch. 123, 519 (1891); Dtsch. med. Wschr. 19, 519 (1893). 37) *Carrod and Hopkins*, J. Physiol. 20, 112 (1896). 38) 眞島及小竹, Ber. Chem. Ges. 58, 2037 (1925). 39) *Kögl und Kostermans*, Hoppe-Seylers. Z. 228, 113 (1934). 40) *Kögl und Kostermans*, Ebenda. 235, 201 (1935). 41) *Koepfli, Thimann und Went*, J. biol. Chem. 122, 763 (1938). 42) *Mendéléeff*, C. r. soc. biol. 89, 314, (1923); 107, 239, 897 (1931), 109, 46 (1932). 43) *Carrel*, J. exper. Med. 36, 645 (1922). Zbl. allg. Path. u. path. Anat. Ref. 36, 90, 404 (1925); C. r. soc. biol. 92, 1493 (1925). 44) *Erdmann*, Abstammungs- u. Vererbungslehre. 30, 301 (1923). 45) *Drew*, Brit. exper. Path. 4, 46 (1923); Lancet. 204, 833 (1923). 46) *Caspri*, Z. Krebsforsch. 19, 76 (1922). 47) *Maximow*, Arch. mikrosk. Anat. 97, 314 (1923). 48) *Maschmann*, Naturwiss. 20, 721 (1932). 49) 岩前, 結核. 15, 517 (昭和12年). 50) *Lapidari*, Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim. 3, 214 (1928). Z. Krebsforsch. Ref. 28, 30 (1929). 51) *Büngeler*, Klin. Wschr. 11, 1982 (1932); Z. Krebsforsch. Ref. 38, 148 (1933). 52) *Perkas*, Schweiz. Arch. Tierheilk. 78, 371 (1936); Z. Krebsforsch. Ref. 46, 27 (1937). 53) 宮尾, 内分泌實驗治療. 3, 605 (昭和10年). 54) 宮尾, 内分泌實驗治療. 3, 804 (昭和10年). 55) *Wacker u. Schmincke*, Münch. med. Wschr. 58, 1607 (1911). 56) *Fusal*, Biochem. Z. 55, 88 (1913). 57) 宮尾, 内分泌實驗治療. 3, 218 (昭和9年).

Auszug.

Über den Einfluss des β -Indolylessigsäuren Kaliums
auf das Wachstum des Mäusecarcinoms.

Von

Akizo Tanaka und Suminari Tuboi

(Aus dem Pathologischen Institut der medizinischen Akademie zu Kioto)

(Eingegangen am 19 September, 1940)

Neuerdings spielt das Phytohormon und seine Erforschung eine sehr wichtige Rolle. Dasselbe steht in innigem Zusammenhang mit dem Pflanzenwachstum und ist durch folgende Eigenschaften charakterisiert: Förderung des normalen Wachstums, neue Wurzelbildung, Stecklingsvermehrung, Parthenokarpie, Dickerwerden Kallusbildung usw.

Wir haben nun den Einfluss des Kaliumsalzes des Phytohormons, des Heteroauxins, d. h. des β -indolylessigsäuren Kaliums auf das Wachstum des *Bashford*-Mäusecarcinoms untersucht, um den Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und dem Wachstum der bösartigen Geschwülste unter Berücksichtigung der Studien über die Chemotherapie der Geschwulst zu erklären.

Insgesamt bei 121 von 204 männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht von ca. 15 g entwickelte sich das Carcinom, sodass der Implantationseffekt sich auf 59.3% belief.

Die letale Dose des β -Indolylessigsäuren Kaliums pro 10 g Körpergewicht der Mäuse war 15 mg bei subkutaner Injektion und 10 mg bei intravenöser Injektion.

Die 80 Mäuse, welche 10 Tage nach der subkutanen Stückimplantation vom Carcinomgewebe einen Tumor entwickelt hatten, teilten wir in 4 Gruppen, d. h. die Kontrollgruppe und die Gruppen mit wiederholter Injektion von 0.03 mg, 0.3 mg und 3.0 mg. Bei den letzteren wurde das Mittel jeden Tag nach der Messung der Carcinomgröße 10 Tage lang subkutan injiziert. Wir bezeichneten die Tumorgöße durch Angabe der Summe von Länge, Breite und Höhe.

Was die Untersuchungsergebnisse betrifft, so wurde das Carcinomwachstum bei den mit β -Indolylessigsäuren Kalium injizierten Gruppen stärker als bei der Kontrollgruppe gehemmt, und zwar ist das wachstumshemmende

Vermögen umso stärker, je konzentrierter die injizierte Menge ist.

In der Tat ist das Phytohormon befähigt, das Pflanzenwachstum zu fördern; in höherer Konzentration aber pflegt es dieses vielmehr zu hemmen, während unser Resultat, wonach das β -Indolylessigsäure Kalium das Wachstum des Mäusecarcinoms hemmte, interessant ist im Vergleich mit den Resultaten mehrerer Forscher, die berichten, dass das Indol und die Indolderivate wie Skatol, Tryptophan usw. das Carcinomwachstum zu hemmen vermögen.

Einfluss des β -Indolylessigsauren Kaliums auf das
Wachstum des *Bashford*-Mäusecarcinoms.

Tage	Tumorgröße (cm)			
	Kontrolle	Gruppe mit wiederholter Injektion von		
		0.03 mg	0.3 mg.	3.0 mg.
vor	2.65	2.61	2.65	2.62
nach 1.	2.96	2.93	2.79	2.87
2.	3.35	3.26	3.13	3.02
3.	3.73	3.56	3.38	3.21
4.	4.14	3.76	3.58	3.42
5.	4.48	4.00	3.75	3.61
6.	4.74	4.18	3.95	3.78
7.	5.00	4.38	4.10	4.03
8.	5.19	4.52	4.24	4.21
9.	5.42	4.65	4.40	4.39
10.	5.64	4.72	4.59	4.56

實驗的肝癌發生に及ぼす飼料の影響

第1編

實驗的肝癌發生と穀物食(280日飼養の場合)*

安 藤 徳 弘

(京都帝國大學醫學部病理學教室 指導 杉山繁輝教授)

(圖版 XXVI—XXVIII)

(昭和15年10月14日受付)

第1章 緒 論

o-Amidoazotoluol の肝癌發生能力に就いては、佐々木・吉田の研究以來多數の追試が有る。然し、其の成績を見るに、肝癌發生の状態は多少相違して居る。例へば、動物の種類に依つて o-Amidoazotoluol 肝癌は發生せず、場合に依つては肝硬變症を呈する(兎、犬、鶏等)。等しくラツテであつても、必ずしも同一の發生率を以て同一期間の飼養に應へて來ない。其の最も極端な例は、獨逸の *Fischer-Wasels* 及び我が國の木村の實驗例が夫れである。即ち、*Fischer-Wasels* は、佐々木・吉田の原法と異り、玄米の代りに麵麴を與へ、木村も亦麵麴と肝油を與へて居る。而して、何れも肝硬變症の生ずる事を記載して居る。是等の事實に基いて考察するに、o-Amidoazotoluol 肝癌發生は、種々の條件に因つて其の發生が左右されるものさ考へる事が出来る。其處で、余が特に興味を感じた事は、佐々木・吉田の實驗と、*Fischer-Wasels* 及び木村の實驗との間に、其の結果に於て著しい差異の生じた事である。即ち、雙方とも、實驗動物も發癌性物質も同様のものを使用しながら、唯、投與した飼料が異つて居るだけで、一方には肝臓癌を發生し、他方には肝硬變症を發生して居る。然らば何故に斯様な差異を生じたか、果して、食物の相違に因るものであるか、余は腫瘍發生に於ける全身素因の影響に關する研究(天野・富田・橋田・山下)の一分野として本問題に着手し且滿5年、漸く研究の一段階に達したる故を以て、茲に詳報を試みる次第である。

第2章 文獻概要

山極・市川(大正3年, 1914)が、コールターの反復塗布に依つて、兎の耳に創めて實驗的癌を發生させた事は、何さ言つても特筆大書すべき事柄である。以來、色々の發癌實驗が試みられたのであるが、内臓癌を實驗的に發生させる事は出来なかつた。

*本論文の概要は、昭和13年4月、第30回癌研究會學術集談會に於て報告した。

而して、昭和10年(1935)に至り、佐々木・吉田は、*o*-Amidoazotoluol を経口的に投與する事に依つて、ラツテに肝臓癌を發生させた。是又偉大な業績である。

o-Amidoazotoluol の肝癌發生能力に就いては、其の後多數の實驗が追試された。然し、其の成績は一樣でなかつた。其の最も極端な例は、獨逸の *Fischer-Wasels* (昭和11年, 1936) 及び我が國の木村(昭和12年, 1937)の實驗例が夫れである。即ち、實驗動物も等しくラツテを使用しながら、何れも肝臓癌は發生せず、肝硬變症が發生した。

其處で、余は、緒論にも記載した様に、飼料の差異に注目し、*o*-Amidoazotoluol 肝癌發生に及ぼす飼料の影響を追究した。其の成績は本論に於て記述する譯であるが、大體次の様な成績を示した。即ち、實驗動物としてラツテを使用し、之に *o*-Amidoazotoluol 肝癌を發生させる場合、一定の實驗期間で比較するに、主食物として白米(少量の酵母添加)を與へた場合は全例に於て肝癌を發生したのに反し、小麥を與へた場合は全然肝癌の發生を見ず、玄米の場合は其の中間に位して居た。又、白米に多量の酵母を添加して飼料とするに、略、玄米の場合に近似した成績を示した。

此の實驗成績は、昭和13年4月(1938)、第30回癌研究會學術集談會に於て報告した處であるが、偶、岡田は、同年3月大阪醫學會の席上に於て、*Butter yellow* 肝癌發生に對する麵粉食の影響に就いて報告して居る。即ち、ラツテに *Butter yellow* 肝癌を發生させる場合、主食として白米小米を與へるよりも麵粉を與へた方が發癌時期が遅れる。此の事實から考へるに、麵粉に *Butter yellow* 肝癌發生を抑制する作用が存在する事は確かであるに述べて居る。此處で今、岡田の場合に余の實驗の場合を考へ合して見るに、發癌性物質が *o*-Amidoazotoluol と *Butter yellow* の相違が有り、主食物が白米と白米小米、小麥と麵粉の差異は有るが、其の結果に於て互に相似た成績を生んだと言ふ事になる。更に岡田は、余の略報時席上にて、附議に於て「未だ實驗完了せざるも、ラツテに *Butter yellow* 肝癌を發生させる場合、麵粉に米糠油を注入して飼料とするに、病變の進行が遅れるようである」と言ふ事も述べて居る。

其の後中原は、昭和13年10月(1938)、次の様な實驗成績を報告した。即ち、*Butter yellow* を混和した白米に乾燥牛肝粉末を10%の割合に添加し、之を主食物としてラツテを飼養するに、飼養日數162日に及んでも、ラツテの肝臓は肉眼的に正常であつて、肝癌はもとより、普通夫れに前驅する肝硬變さへ示さない。然るに、同様の實驗的條件で牛肝粉末を與へない對照ラツテには、顯著な肝癌を發生したと記載して居る。更に中原は、昭和14年2月(1939)、實驗的肝癌發生とビタミンB₁の關係

に就いて報告して居る。即ち、玄米と酵母添加玄米、白米と粗製オリザニン末添加白米とを比較して、酵母或は粗製オリザニンに抑制作用の存在する事を認めた。然し、ビタミン B_1 の結晶を使用して実験して見るに、豫期に反して全然影響なく、此の結晶を與へた群も、與へない群も、同様の肝癌発生率を示したと記載して居る。更に又、昭和14年4月(1939)には、實驗的肝癌生成に及ぼす酵母飼與の抑制作用を題する論文を発表した。即ち、Butter yellow を經口的に與へた場合にも、又、腹腔内に注射した場合にも、酵母飼與の肝癌抑制作用が認められたと述べて居る。

昭和15年7月(1940)には Vassiliadis も亦興味ある實驗成績を報告した。Vassiliadis は佐々木・吉田の實驗(1935)を追試する目的で此の實驗を行つたのであるが、實驗を遂行するに當つて偶々小麥粉を使用したのである。即ち、o-Amidoazotoluol のオレーフ油溶液を小麥粉に混和させ、之を飼料としてラツテを飼養した。すると、2箇年を経過しても肝癌は發生しなかつた。其の後 Vassiliadis は、佐々木・吉田の實驗が米を飼料とされて居る事を知つて、再度の實驗を行つたのである。即ち、再度の實驗に於ては米を飼料とし、之に o-Amidoazotoluol のオレーフ油溶液を混和させ

第 1 表

飼養日數	生存して居たラツテの數	Adenocarcinom を發生したラツテの數
120	92	2
140	86	5
180	64	24
250	59	26
270	42	30

て100匹のラツテに投與した。すると、3箇月以内に既に肝癌を發生したものも有つた。而して、飼養日數270日に於ては、第1表の様な成績を得た。處が、米に一定の割合に小麥粉を加へ、之に o-

Amidoazotoluol のオレーフ油溶液を混和して飼料とした對照群(100匹)は、20箇月を経過しても肝癌は發生しなかつた。以上の實驗成績から見て、Vassiliadis は、小麥が肝癌發生の抑制に對して或重要な役割を演じて居る事は明らかであると記載して居る。

斯くて、研究の方向は、實驗的肝癌發生に對する抑制作用にも向けられ、既に小麥、酵母、麵麴、米糠油、牛肝等に、其の作用の大小は別にしても、抑制作用の存在する事が解つて來た。又、ビタミン B_1 が無影響である事も確かめられた。然らば、如何なる物質が此の抑制作用を呈するのであるか、小麥、酵母、麵麴、米糠油、牛肝等の中に含有されて居るビタミン B_1 以外の既知の物質であるか、又、未知の分野に屬するものであるか、夫れとも、二つ以上の物質の複合作用に因るものであるか、目下の處全然不明の域を脱しないが、何れにしても大きな研究題目である。

第3章 實驗材料及實驗方法

第1節 實驗材料

1. 實驗動物: 體重 60 g 乃至 100 g のラツテ 520 匹を以て實驗を開始した。
2. 飼料: 白米, 玄米, 小麥, 大麥及び野菜を使用したのであるが, 特に白米は精白米(内地米)を採用し, 之を充分に水洗して糠を去り, 然る後再び乾燥させて使用した。尙, 大麥は市販の挽割大麥を使用した。
3. 發癌劑: o-Amidoazotoluol を使用した。o-Amidoazotoluol は其の 25 g を日本藥局方のオレーフ油 500 g に溶解させて使用したのである。
4. 酵母: 日本藥局方の藥用酵母を使用した。

第2節 實驗方法

第1項 基本實驗に於ける飼養方法

昭和 12 年 2 月, 最初實驗動物は之を 4 群に分ち, 第 1 群(120 匹)には白米を, 第 2 群(200 匹)には玄米を, 第 3 群(100 匹)には小麥を, 第 4 群(60 匹)には大麥を, 夫れ夫れ主食物として投與し, 外に, 毎日少量の野菜及び水を與へて飼養した。

勿論, 白米, 玄米, 大麥には, 各 1 kg に對して o-Amidoazotoluol のオレーフ油溶液 20 g のを混和したのであるが, 小麥には其の割合を増加して 27 g とした。夫れは, 小麥群の中には皮を残すラツテが有つて, 之等のラツテは皮に附著した分の o-Amidoazotoluol を攝取しないのであるから, 之を補正して他群のラツテに同量の o-Amidoazotoluol を攝取させる爲である。而して, 此の 27 g といふ分量は, 次の様にして決定した。即ち, 皮を残す處のラツテ一匹を別の箱に移し, 之に o-Amidoazotoluol のオレーフ溶液を混和(小麥 1 kg に對し o-Amidoazotoluol のオレーフ油溶液 20 g を混和)した小麥 10 g を與へた。而して, ラツテが此の 10 g の小麥を全部食ひ終つた時, 其處に残されて居る皮を拾ひ集め, 此の皮に附著して居る o-Amidoazotoluol をエーテルに溶解させ, 次に, 比色計を用ひて其の濃度を測定したのである。すると, 残された皮に附著して居た o-Amidoazotoluol の濃度は, 最初に與へた小麥 10 g の中に混入して居る o-Amidoazotoluol の濃度の $\frac{1}{4}$ に相當して居た。其處で, 假に 20 g の $\frac{1}{4}$ 即ち 5 g だけ増量したとすると, 又其の $\frac{1}{4}$ が皮に附著して残される譯であるから, 之等皮を残すラツテに, 小麥 1 kg に對して 20 g の o-Amidoazotoluol のオレーフ油溶液を攝取させる爲には, 6.67 g (小數點以下第三位は四捨五入して, 等比級數的に計算した。)を増量せねばならぬ。6.67 g は取扱の便宜上之を 7.0 とし, 小麥 1 kg に對しては 27 g を混和したのである。

尚、白米群に於ては、後に記述する様に、實驗の途中で白米病の症狀を呈し、飼養が甚だしく困難となつた。其處で、特に白米群に對しては、ビタミンB補給の意味に於て、飼養第5箇月の初から藥用酵母を添加し、以て實驗を繼續させたのである。即ち、其の際生存して居た白米群のラツテを二組に分ち、一組には生命維持に必要な出來得る限り少量（白米 100 g に對し酵母 0.5 g）の藥用酵母を投與し、之を白米群として取扱ひ、他の一組には稍々多量（白米 100 g に對し酵母 3.0 g）の藥用酵母を投與し、之を白米+酵母群として取扱つたのである。

第2項 基本實驗に於ける飼養期間

從來の o-Amidoazotoluol 肝癌發生實驗に依れば、飼養期間大凡 40 週前後に於て、玄米食ラツテの肝臓が、腺腫の状態から癌腫に移行するに推定されて居るのであるから、我が教室同人の實驗様式に慣つて、飼養日數 280 日に及んだ時、各群の中から任意に各 6 匹のラツテを選び之を屠殺解剖して内臓の變化を觀察し、残りのラツテは猶引續き飼養を繼續した。

第3項 對照實驗に於ける飼養方法及び飼養期間

基本實驗群の外に、對照として 4 群のラツテを用意し（各 10 匹宛）、第 1 群には白米を、第 2 群には玄米を、第 3 群には小麥を、第 4 群には大麥を、夫れ夫れ主食物として投與したのであるが、對照實驗の場合は o-Amidoazotoluol を使用せず、白米、玄米、小麥、大麥各 1 kg に對しオリーブ油 20 g のみを混和して主食物とし、外に、毎日少量の野菜及び水を與へて飼養した。勿論、對照實驗に於ても、基本實驗に於て白米群を二組に分けたと同時に、白米群を二組に分ち、其の一組を白米群の對照とし、他の一組を白米+酵母群の對照とした。而して、白米對照群には、白米 100 g に對して 0.5 g の酵母を添加したものを、又、白米+酵母群の對照には、白米 100 g に對し酵母 3.0 g を添加したものを投與したのである。斯くて、對照群に於ても、飼養日數 280 日に及んだ時、各群の中から任意に各 3 匹のラツテを選び（残りのラツテは猶飼養を繼續した）、之を解剖して内臓を檢査した。

第4項 酵母使用分量の決定理由

ラツテに對する酵母の使用分量を決定する爲に、人間に對する酵母の使用分量を基準として計算を試みた。勿論、人間の場合とラツテの場合を同一に取扱ふ事は出来ない譯であるが、大體の見當を附ける爲に斯様な計算方法を探つたのである。

先づ、第 1 の方法として、人間及びラツテの體重から計算して見た。即ち、體重 60 kg を有する人間に對する酵母の藥用量を 1 日 6.0 g とするに、體重 100 g に對す

る酵母の1日量は0.01gとなる。すると、體重100gのラツテに對する酵母の1日量も0.01gとなり、其の量は甚だしく少量なものとなる。

次に、第2の方法として、人間が1日に要するカロリーと酵母の藥用量から計算して見た。體重60kgを有する人間が1日に要するカロリーは、安靜時には1800-2100、活動時には2400-3000であるから、先づ2100カロリーと定める。今、體重60kgを有する人間に對する酵母の藥用量を1日6.0gとすると、2100カロリーに對する酵母の分量が6.0gとなる。處が、白米600gの有するカロリーが2100であるから、白米600gに對する酵母の分量が6.0gとなり、白米100gに對しては酵母1.0gとなる。

以上二つの計算方法の中、余は第2の計算方法を選び、白米100gに對し酵母1.0gを基準として其の使用分量を決定した譯である。即ち、出來得る限り少量の酵母添加を必要とする白米群には、白米100gに對して酵母0.5gを添加したものを投與し、比較的多量の酵母を投與しやうとする白米+酵母群には、白米100gに對して酵母3.0gを添加したものを投與したのである。

第4章 實驗成績

1. 榮養狀態

小麥でラツテを飼養すると、其の成績極めて良好で、體重曲線(第1圖參照)に於ても、小麥群が最高位を占めて居る。又、皮膚炎を發する事も極めて僅少で、毛並等も非常に美しく、實驗中に死亡するものも亦比較的少かつた。

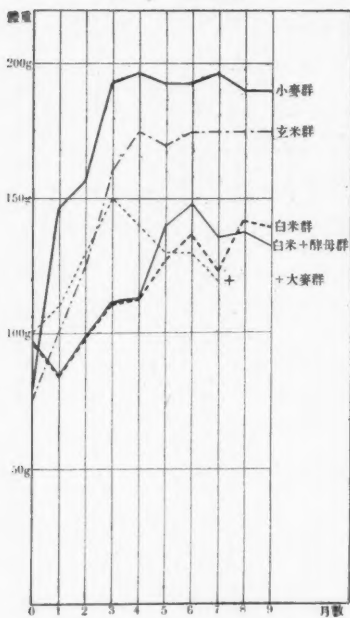
玄米群は、體重曲線に於ても、或は其の他の點に於ても、大體小麥群の次に位して居る。

大麥群は、最初3箇月の間は、小麥群や玄米群に次いで體重の増加を示して居るが、第4箇月から急速に體重が減少して居る。尙、此の頃から、毛並は荒くなり、皮膚炎は次第に著明となり、而も死亡するもの多く、飼養開始後231日までに全部死亡した。

白米群に於ては、飼養開始の直後一時的に體重の減少を示し、第2箇月から増加して居るが、飼養開始後100日前後から白米病の症狀を呈するものが生じて來た。即ち、食慾減退、衰弱等を來し、中には目立つて羸瘦するラツテも生じて來た。又、毛並は一般に荒くなり、皮膚炎も發生して來た。若し此の儘で實驗を繼續すると、恐らく全滅すると思はれたので、前述の様に、白米群のラツテは、飼養第5箇月の初から之を二組に分ち、一組には生命維持に必要な出來得る限り少量の酵母を添加し、他の一組には稍々多量の酵母を投與したのである。すると、少量の酵母を添加した場合でも、ラツテの食慾は増進し、衰弱は恢復し、體重も再び増加して來た。多量の酵母を

添加した場合は、成績更に良好で、體重曲線も前者より上位になつて來た。又、皮膚

第1圖 體重曲線



炎も次第に治癒し、毛並も亦大變に美しくなつて來た。元來ラツテは、哺乳期を經過して成長期乃至は成熟期になるこゝは♀に比較して其の體重が重いものである。本實驗の場合に於ては、白米群は♂2匹、♀4匹であるのに反し、白米+酵母群は全部♀のみである。夫れでも猶白米+酵母群は白米群より體重曲線が上位になつて居るのであるから、若し白米+酵母群にも♂が存在したなれば、體重曲線の上に於ける兩者の開きは、更に大きく現れるを考へられる。然し、6箇月以後になるに、兩群とも再び衰弱し、體重も減少して來た。處が、最後の2箇月に於て、白米群の體重曲線が俄に上昇して居る。然し、之は白米群の榮養狀態が俄に恢復した譯ではなく、衰弱は維然著明

で、唯、體重だけが增加したのである。之は、後に述べる様に、白米群には顯著に肝癌を發生し、肝臓の重量が著しく増加して居るから、其の影響が體重曲線の上にも現れて來たものを考へねばならぬ。

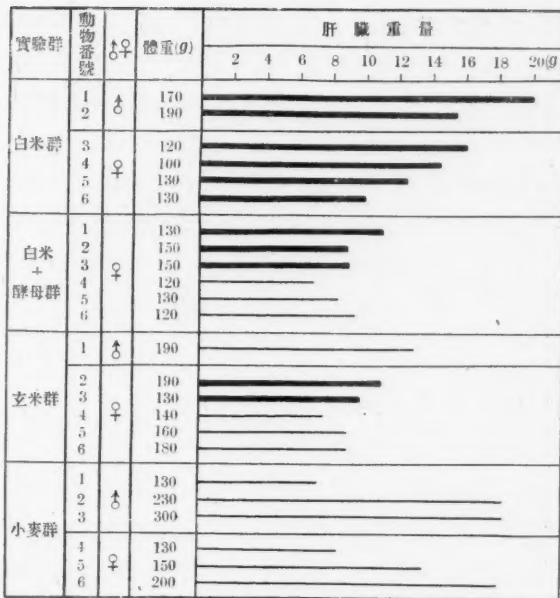
2. 内臟所見

A. 肝臓所見：白米群に於ては、6例も全部肝癌を發生した。肝臓の重量も體重に比較して著しく大で、其の最も大きなものは20g (Nr. 1)に達して居る。之等6例の肝臓を組織學的に検査して見るに、其の中 Nr. 1, Nr. 3, Nr. 4, Nr. 5, Nr. 6は何れも Hepatom, Nr. 2はCholangiom の組織像を呈して居た(第4圖, 第5圖, 第6圖, 第7圖参照)。

白米+酵母群に於ては、6例の中3例に肝癌を發生し、何れも Hepatom の狀態であつた(第4圖, 第8圖, 第9圖参照)。

玄米群のラツテは6例の中2例に肝癌を發生し、是又、何れも Hepatom の組織像を呈して居た(第4圖, 第10圖, 第11圖参照)。

第 2 圖



———— 肝癌を發生したラツテの肝臟 ———— 肝癌發生を見ないラツテの肝臟

小麥群は全例に於て肝癌發生を見なかつた。勿論、肝臓の重量は一般に大であるが、然し、何れも其の表面は平滑で、肉眼的にも何等の變化を認めない。又、組織検査を行つて見ても、Carcinom はもさより、Adenom 乃至は Knotige Hyperplasie 等の像も検出する事は出来なかつた。而して、グリコーゲン染色を行つて見るに其の量も多く、組織學的には機能亢進状態にある事を認めた(第4圖、第12圖参照)。

次に、各群に於けるラツテの體重と肝臓重量との關係を圖示するに、第2圖の様になる。即ち、白米群に於ける肝臓の重量は、一般に著しく大であつて、體重との間に何等平行關係を示して居ない。白米+酵母群に於ける肝臓の重量は、白米群程大ではないが、體重と肝臓重量との間には、やはり平行關係が存在して居ない。然し、玄米群に於ては、大體に於て平行關係を示して居る。又、小麥群に於ては、一般に肝臓重量が大であるけれども、體重と肝臓重量との間には、猶略平行關係の存在する事が認められる。

B. 肝臓以外の内臓所見：肝臓以外の内臓では、腦、腦下垂體、心臟、肺臓、脾臓、副腎、胃、腸、睪丸、卵巢、甲状腺等を検査したのであるが、何れも著明な變化

は認めなかつた。殊に、肝臓癌の轉位を起したのものには一例も遭遇しなかつた。尙、
 腦、脾臓、腎臓、辜丸等は其の重量も測定したのであるが、之等諸臓器の重量は、大
 體に於て體重ニ平行關係を示して居る。

3. 本實驗の成績と人類に於ける肝臓癌の地理的分布狀態との關係

第 2 表

肝 癌 % 地 方			♂+♀			♂			♀		
			總 癌 數	肝 癌 數	%	總 癌 數	肝 癌 數	%	總 癌 數	肝 癌 數	%
(フィリピン人)	マニラ	(Bonne)	148	67	*45.27						
(支那人)	シンガ	(Bonne)	128	46	35.94						
(支那人)	ボルネ	(Bonne)	44	14	31.82						
(馬來人)	パタビヤ	(Bonne)	129	26	20.16						
(印度人)	セーロン島	(Juliana-Ziekenhuis)	363	13	3.58	180 ?1	11	6.08	181 ?1	2	1.10
日本内地	福岡	(Ono)	339	55	16.20	243	49	20.16	96	6	6.20
	新潟	(Tanaka)	204	14	6.80	119	11	9.24	85	4	4.71
	東京	(Nagayo)	1579	106	6.71	1104	86	7.79	475	20	4.21
	京都	(Amano)	546	34	6.23	322	31	9.63	224	3	1.34
朝鮮	京城其の他	(Nagayo)	694	59	8.50	407	40	9.83	287	19	6.62
支那	北京	(C. H. Hu u. K. Y. Chin)	821	4	**0.49	379	4	**1.06	442	—	—
瑞西	チューリヒ	(H. R. Sching A. Zuppinger)	1670	101	**6.05						
洪牙利	ブダペスト	(Wellf-Gaal)	459	13	2.80	221	10	5.00	238	3	1.30
伊太利	ボロニヤ	(Vagi)			2.70						
獨逸	ゲッティン	Egendolf	230	4	1.98	126	3	2.38	77	1	1.30
	ゲッティン	(Junghans)	3117	31	0.99	1707	24	1.41	1410	7	0.57
	ドレスデンI	(Junghans)	1069	7	0.65	303	4	1.32	766	3	0.39
	ドレスデンII	(Harms)	426	2	0.47	241	1	0.41	185	1	0.54
	キール	(Lubarsch)			1.20						
		(Herzheimer)			1.00						
		(Miliecki)			0.90						
		(Briese)			0.70						
		(Mau)			0.50						
		(Orth)			0.28						
露西亞	レニング ラード	(Wilinski)	7277	139	1.93	4331	78	1.80	2859	61	2.10
亞米利加 合衆國	シカゴ	(Wells)	403	15	3.70						

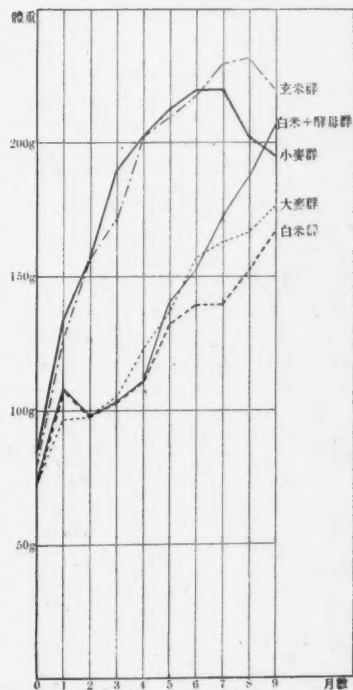
* 膽囊を含む。 ** 膽囊及び膽管を含む。 ? 性不明

人類に於ける肝臓癌の發生率と食物との關係を地理病理學的に按じて見るに、稍々興味ある關係が認められる。即ち、余の本實驗開始後に於て現はれた *Bonne* (1937) の報告に據るに、*Manila*, *Singapore*, *Batavia* 等には肝臓癌が甚だしく頻發して居るのであるが、之等の地方では大體に米を主食として居る模様である。然るに、北部支那に行くに其の数が著しく減少して居る。處が、北部支那では、主として小麦を材料とするものを主食とする様である。又、麵麴を主食とする歐米でも、肝臓癌は極めて少い(歐洲中瑞西は例外で、肝臓癌も肝硬變症も比較的高率に認められる。橋田論文参照)。日本内地及び朝鮮は其の中間に位して居る(第2表参照)。以上の事實は、偶、余の實驗に於て、白米群に顯著に肝癌を發生したのに反し、小麦群に全然之を見なかつたと言ふ成績も、一脈相通するものがある。

4. 對照群に於ける實驗成績

對照群に於ける營養狀態は、大體に於て基本實驗の場合に類似して居るが、然し、全く同様ではない(第3圖参照)。小麦群は依然營養發育良好であるが、玄米群も亦非常に良好で、體重曲線も互に相接近し、基本實驗に於ては兩者の間に相當の開きを示して居るのに、對照實驗では(此の期間内では)殆ど差異が現れて居ない。大麥群は、基本實驗の場合には稍々反對の成績を示して居る。即ち、基本實驗の場合では、最初の3箇月の間は體重曲線が直線的に上昇し、第4箇月から急速に下降して、飼養日數231日までに全滅して居るが、對照實驗の場合では、最初から徐々に體重の増加を示し、280日に至るまで漸次上昇の一途を辿つて居る。然し、小麦群や玄米群との間には猶相當の開きがある。白米群及び白米+酵母群は、基本實驗の場合に略々同様で、酵母を與へなかつた最初の4箇月は、やはり成績不良である。然し、酵母を添加する様になると、體重曲線は雙方とも俄に上昇し、殊に、酵

第3圖 體重曲線(對照群)



母を大量に與へた白米+酵母群は成績著しく良好で、實驗後期に於ては、小麥群や玄米群と大差ない迄になつて居る。然し、少量の酵母を投與した白米群は、體重が増加したとは言へ、曲線は依然最低位を占めて居る。

尙、照對群のラツテの内臓を檢查して見ても、肝臓はもとより、其の他の臓器に於ても、特記する様な變化は認めなかつた。

第5章 考 按

1. 小麥の肝癌發生に對する抑制作用

以上の成績から觀るに、肝癌を發生させる物質 *o*-Amidoazotoluol の作用に對して、小麥が甚だ顯著な防禦作用を呈する様であるが、此處に問題となるのは、小麥群ラツテの攝取した *o*-Amidoazotoluol の分量である。即ち、小麥群のラツテの中には、小麥の皮を残すラツテが有つて、之等のラツテは所定量の *o*-Amidoazotoluol を攝取しない。夫れで、本實驗に於ては、小麥群の皮を残すラツテに對しても、所定量の *o*-Amidoazotoluol を攝取させる様に、其の量を補正増量しては有るが、然し、完全に其の目的を達して居るか否うかと言ふ事になるに、猶疑の餘地を存して居る。然し、斯様に皮を残すラツテは、余の實驗中の觀察に依るに、一部分のラツテに止り、他の一部分のラツテは皮と共に小麥全粒を食するのである。するに、之等皮を食する小麥群ラツテは、所定量以上の *o*-Amidoazotoluol を攝取して居る譯である。然らば、皮を残す一部のラツテが、發癌劑の攝取量が少い爲に發癌しないものにして、皮を食する一部分のラツテは、所定量以上の發癌劑を攝取して居るのであるから、若し小麥に抑制作用が存在して居ないなれば、他群のラツテよりもより強く發癌する筈である。然るに、事實は之に反し、小麥群は全例に於て發癌しないのであるから、否うしても小麥其のものに抑制作用が存在するものと考へられる。而も其の作用は玄米、白米に比較して最も強度であること見なければならぬ。此の考は、*Vassiliadis* (1940) の實驗成績を参照して、益々力強くなつて来る。即ち、*Vassiliadis* の實驗成績では、ラツテに *o*-Amidoazotoluol 肝癌を發生させる場合、米を主食として飼養するに肝臓癌が發生するが、米に小麥粉を加へたものを主食とするに、20 箇月間飼養しても肝癌は發生せず、又、小麥粉を主食として飼養するに、2 箇年を経過しても肝癌は發生しなかつたのである。故に *Vassiliadis* の實驗成績から見ても、小麥に強度の抑制作用の存在する事が充分首肯出来る。

然らば、此の肝癌發生を抑制する物質が、小麥の中の如何なる成分であるか。又、小麥のどの部分に最も多く含有されて居るか。之は大きな問題で、且、興味ある題目

であるが、目下の處全然不明の域を脱して居ない。

2. 酵母の肝癌發生に對する抑制作用

酵母に *o*-Amidoazotoluol 肝癌發生を抑制する作用の有る事も、本實驗の成績から見て充分首肯出来る。即ち、白米群と白米+酵母群とは、實驗當初は同一群であつたものを、飼養第5箇月の初から二組に分ち、其の一組には出來得る限り少量の藥用酵母を投與して之を白米群とし、他の一組には稍々多量の藥用酵母を飼與して之を白米+酵母群としたのである。すると、飼養日數 280 日に於て、白米群には顯著に肝癌を發生したのに反し、白米+酵母群では左程顯著には發癌せず、其の間に明らかに差異の存する事が認められた。勿論、本實驗に於て酵母を使用したのは、酵母の抑制作用を豫期して使用したのではなく、前にも述べた様に、實驗を續行させる一方便さして使用したのであるから、實驗が一定程度進行してから後に酵母添加を開始したのである。然るに、夫れでも猶相當の抑制作用が現れて居るのであるから、若し實驗の初から酵母を使用して居たならば、其の抑制作用はもつと強く現れて居たかも知れない。

尚、實驗的肝癌發生に及ぼす酵母飼與の影響に就いては、中原も種々の實驗を行つて抑制作用の存在する事を認めたのである。即ち、Butter yellow を經口的に與へた場合でも、亦、腹腔内に注射した場合でも、酵母或は粗製オリザニンに或程度の抑制作用が存在する事を確認した。其處で中原はビタミン B_1 に著眼し、大量のビタミン B_1 の結晶を使用して實驗を行つたのであるが、之は豫期に反して全然影響なく、此の結晶を與へた群も、與へない群も、同様の肝癌發生率を示して居る。(尤もこれは Butter yellow に關する實驗成績であるが) ビタミン B_1 に抑制作用が無いなるに酵母に存在する抑制作用は、ビタミン B_1 以外の如何なる成分に因るものであるか。酵母の中には幾多の成分が含有せられて居るが、其の中ビタミン L も考慮に入れる必要が有るを考へる。既に中原の研究に依つて、牛肝、酵母の中にビタミン L が比較的多量に含有されて居る事は明らかであるが、余の研究(癌 34 卷、第 3 號)に依るに、小麥の皮の中にもビタミン L と思はれる物質が相當多量に含有されて居る様である。而して、之等牛肝、酵母、小麥が、何れも肝癌發生を抑制する作用の比較強い事を考へる時、肝癌發生を抑制する物質とビタミン L との間に、何等かの連鎖が有るのではないかと考へられる。或は全然關係がないかも知れない。然し、一應は檢索して見るのも興味有る事を考へる。

4. 玄米の肝癌發生に對する抑制作用

本實驗の成績に依るに、玄米は小麥程強度の抑制作用は示さないが、猶幾分の防禦

力が存在して居る様である。此の事實は、岡田の報告も之を裏書して居る。即ち、ラッテに Butter yellow 肝癌を發生させる場合、主食として麵麴を與へた場合、麵麴に米糠油を注入して與へた場合を比較すると、米糠油を與へた場合は、之を與へなかつた場合よりも、肝癌發生がより強く抑制されると言ふのである。勿論、此の際使用した發癌性物質は Butter yellow で、余の實驗の場合の *o*-Amidoazotoluol とは異つて居るが、米糠油に Butter yellow 肝癌を抑制する作用の存在する事が明らかである以上は、*o*-Amidoazotoluol 肝癌發生に對しても玄米に或程度の抑制作用が存在すると言ふ事は敢て不思議ではあるまい。然し、其の作用は顯著なものではない。白米に比較すると猶幾分勝つては居るが、小麥には遙かに及ばない感が有る。

5. 白米の肝癌發生に對する抑制作用

以上記述した様に、小麥、酵母、玄米、肝癌發生に對する抑制作用を論じて來ると、白米の肝癌發生に對する抑制作用も、亦一應は考按するのが順序となる。處が、白米には餘り抑制作用を認める事は出來ない。然し、絶対にないとは言へないのである。何となれば、白米飼養の場合よりも更に強度に肝癌を發生する場合が有つて、夫れに比較すると、白米でも猶幾分は抑制して居たと言ふ様な事にならぬとも限らぬ。加之、米糠油に Butter yellow 肝癌發生を抑制する作用が存在するとすれば、糠の中には多量の胚芽が混入して居るのであるから、市販の精白米に猶幾分の胚芽が残つて居る以上、精白米に Butter yellow 肝癌を抑制する作用が絶対にないとは言ひ得ないのである。すると、*o*-Amidoazotoluol 肝癌發生の場合でも、精白米に猶幾分の抑制作用が有るかも知れない。然し、精白米に *o*-Amidoazotoluol 肝癌發生の抑制作用が有るとしても、夫れは甚だしく微弱なものに相違あるまい。

6. 大麥の肝癌發生に對する抑制作用

大麥群は實驗の途中で全部死亡したため、基本實驗の成績のみに據つて、大麥の抑制作用を云々する事は出來ない。然し、基本實驗に於ける體重曲線と、對照實驗に於ける體重曲線を比較する事に依つて、間接に其の抑制作用を考按する事は出来る。

先づ、對照群の體重曲線を見るに、小麥群の成績は著しく良好であるが、玄米群や白米+酵母群の成績も亦良好で、小麥群に略々追及して居る。然るに、基本實驗に於ては、小麥群の成績極めて良好であるのに反し、玄米群及び白米+酵母群の成績稍々不良で、小麥群と玄米群及び白米+酵母群の間には、體重曲線の上に於ても、猶相當の開きが現れて居る。此の事實から考へると、小麥が *o*-Amidoazotoluol の毒作用に對して強度の抵抗力を有するのに反し、玄米及び酵母添加の白米は、比較的抵抗力

が弱いものと推測される。さすれば、強度の解毒作用を呈する小麥を主食とした場合に肝癌を發生せず、比較的解毒作用の弱い所の玄米及び酵母添加の白米を主食とした場合に肝癌を發生した事は、蓋し當然の事となる。

其處で、今、大麥群に於ける基本實驗と對照實驗との體重曲線を比較對照して見るに、對照實驗に於ては、體重次第に増加し、實驗満了に至るまで體重曲線は上昇の一途を辿つて居る。然るに、基本實驗の方では、飼養第4箇月から急速に體重の減少を示し、實驗満了に至らずして全部死亡して居る。此の結果からすると、大麥も亦 o-Amidoazotoluol に對する抵抗力は甚だ微弱なものを見なければならぬ。處が、此處で考慮に入れなければならぬ事はビタミンの問題である。本實驗に使用した大麥は市販の挽割大麥で、之は皮が除去されて居る以上、當然ビタミンBが問題となる譯である。事實、基本實驗に於て、大麥群が體重減少を示し始めた時期も、白米群ラツテが白米病の症狀を發生した時期と略々一致して居るから、大麥群の體重減少も亦ビタミンB缺乏に因るものではないかとも考へられる。然し、此の基本實驗に於ける體重減少が、單にビタミンB缺乏に因るものとするれば、對照實驗に於ても同様に體重減少を來すべき筈である。然るに、事實は之に反し、對照實驗に於ては、體重漸次上昇し、ビタミンB缺乏の症狀は現れなかつた。すると、此の基本實驗に於ける大麥群の體重減少は、ビタミンBの影響が多少は有るにしても、其の主なる原因は、やはり o-Amidoazotoluol に對する大麥食時の抵抗力が微弱な爲と見なければならぬ。

斯くの如く考へを進めて來た場合、再び基本實驗と對照實驗との體重曲線を比較して見るに、基本實驗に於ける小麥群、玄米群、白米+酵母群及び大麥群の體重曲線と、對照實驗に於ける之等各群の體重曲線との開きは、小麥群はもとより、玄米群或は白米+酵母群よりも、大麥群が最も顯著であるから、o-Amidoazotoluol に對する解毒作用も、亦大麥が最も弱いと見る事が出来る。處が、玄米群或は白米+酵母群には肝癌が發生したのであるから、まして玄米や酵母添加の白米より解毒作用の弱いと考へられる大麥を主食とした場合、飼養日数が280日に到達すれば、玄米群や白米+酵母群よりも、より強く發癌すべき事となる。以上の様に考察して來ると、挽割大麥には o-Amidoazotoluol 肝癌發生を抑制する作用が存在するとは考へられない。若し抑制作用が存在するとすれば、夫れは甚だしく微弱なものに相違あるまい。

7. 本實驗の成績と人類に於ける肝臓癌の地理的分布狀態との關係

人類に於ける肝臓癌の發生率と食物との關係を、地理病理學的に按じて見るに、第2表にも示した様に、米食地方には確に肝臓癌が多數に發生して居るが、小麥食地方

には概して其の数が少い。此の事實は、偶々余の實驗に於て、白米群に顯著に肝癌を發生したのに反し、小麥群に全然之を見なかつたと言ふ成績と、一脈相通するものがある。然し、勿論動物に依る本實驗の成績から、直ちに人類に於ける肝臓癌の地理的分布状態を云々する事は出来ない。人類の場合に於ては、動物實驗の場合と異り、攝取する食物も複雑で、白米や小麥の外にも幾多の食品を攝取するのであるから、人類に於ける肝臓癌の寡多は、白米や小麥には關係なく、何か他の食物の影響に因るものかも知れない。或は食物には全然關係なく、外に何等かの原因があるのかも知れない。然し、何れにしても、米食地方に肝癌が頻發して居るのに反し、小麥食地方に概して之が少いと言ふ事實が、偶々余の實驗に於て、白米群に顯著に肝癌を發生したのに反し、小麥群に全然之を見なかつたと言ふ成績と互に相一致して居る事は蔽ふ可くもない事實である。

第6章 結 論

1. ラッテに於ける o-Amidoazotoluol 肝癌發生は、飼料の差異(白米、白米+酵母玄米、小麥)に因つて比較的強度に左右されるものの様である。

2. 小麥には、比較的強度に肝癌發生を抑制する作用が存在する。

3. 玄米には、小麥程の抑制作用は認められないが、猶幾分の抑制作用が存在する。

4. 酵母にも或程度の抑制作用が認められる。本實驗の成績から見ると、其の程度は、略々玄米に近似して居る。然し、本實驗に於て酵母を使用したのは、實驗の後半期だけであるから、若し實驗當初から酵母を使用して居たならば、其の抑制作用はもつと強く現れて居たかも知れない。

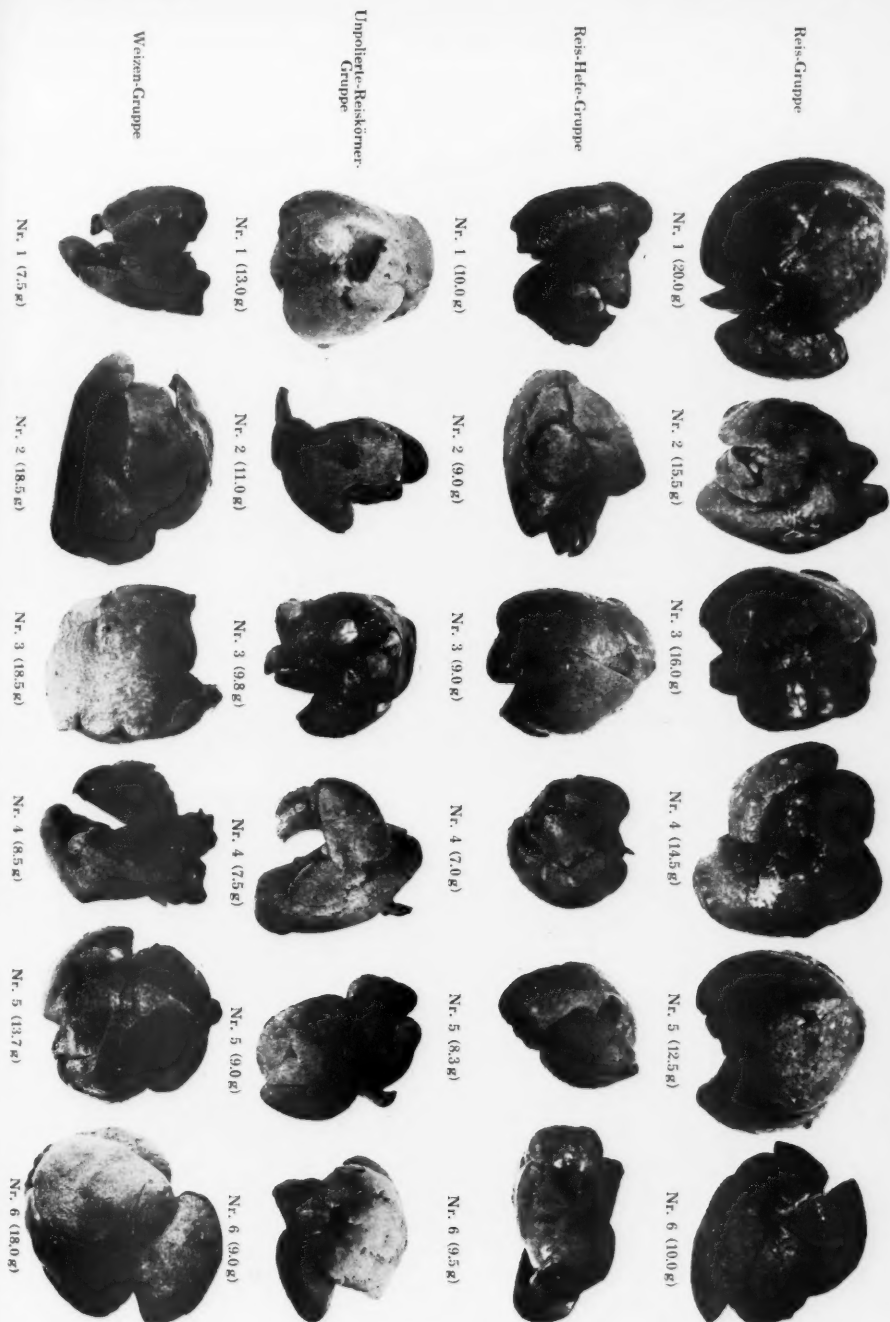
5. 白米には左程の抑制作用を認める事は出来ない。若し抑制作用が存在するなれば、夫れは甚だしく微弱なものであらう。

6. 本實驗の成績に於て、白米群に比較的強度に肝癌を發生したのに反し、小麥群に全然之を見なかつた事は、偶々人類癌に於て、米食地方に肝癌を發生する事比較的によく、小麥食地方に概して之が軽度である事實と相一致する。

拙筆するに及び、御懇篤な御指導、御校閲を賜はつた杉山教授に深謝すると同時に、本實驗を遂行するに當り、種々御親切に御指導下さつた天野助教授に對し、厚く謝意を表する次第である。

附言。本實驗は吾々の腫瘍發生に於ける一般的素因に関する研究の一部をなすものであるが、特に、本學農學部近藤教授に屢々貴重なる御助言を仰いだ事を記して謝意を表する。天野重安

文獻 (最終編の末尾に記載する)



Tokuhiro Ando: Einfluss der Futtermittel auf die experimentelle Leberkarzinomentstehung
 (I. Mitteilung) Experimentelle Leberkarzinomentstehung mit Getreide
 (Zeitdauer d. Fütterung: 280 Tage).

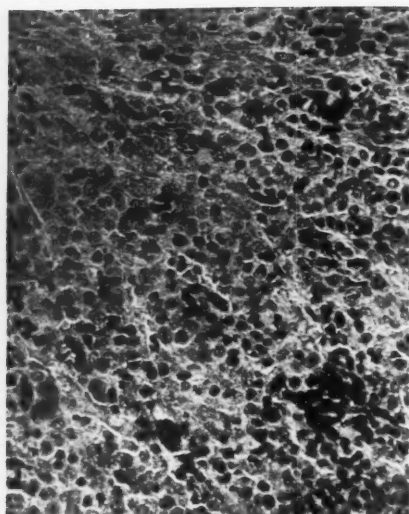


Fig. 5. Hepatom
(Reis-Gruppe Nr. 1.)

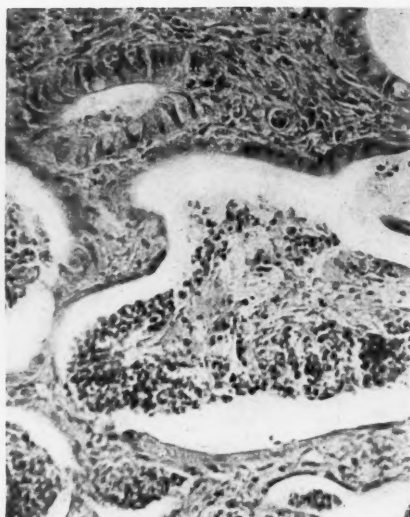


Fig. 6. Cholangiom
(Reis-Gruppe Nr. 2.)

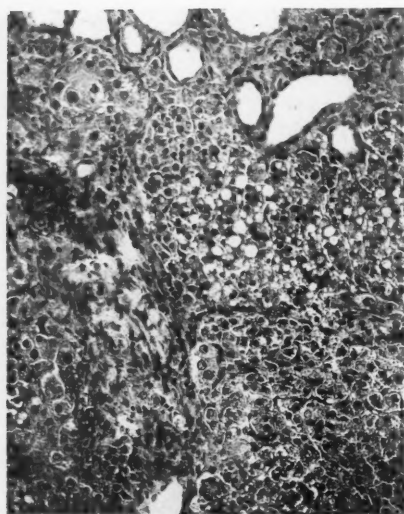


Fig. 7. Hepatom
(Reis-Gruppe Nr. 6.)

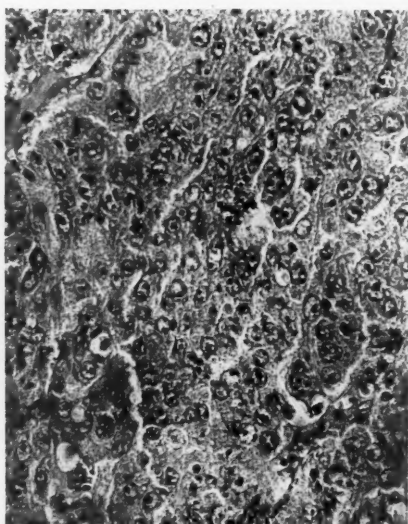


Fig. 8. Hepatom
(Reis-Hefe-Gruppe Nr. 1.)

Tokuhiro Ando: Einfluss der Futtermittel auf die experimentelle Leberkarzinomentstehung
(1. Mitteilung) Experimentelle Leberkarzinomentstehung mit Getreide
(Zeitdauer d. Fütterung: 280 Tage).

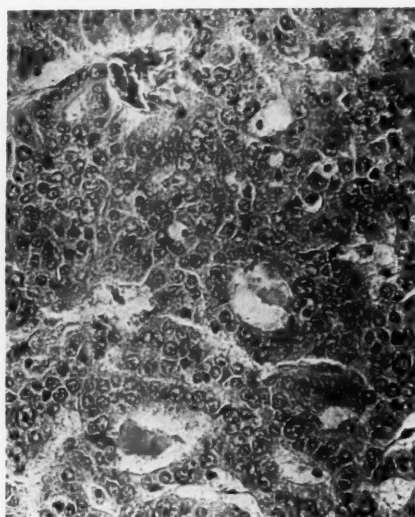


Fig. 9. Hepatom
(Reis-Hefe-Gruppe Nr. 3.)

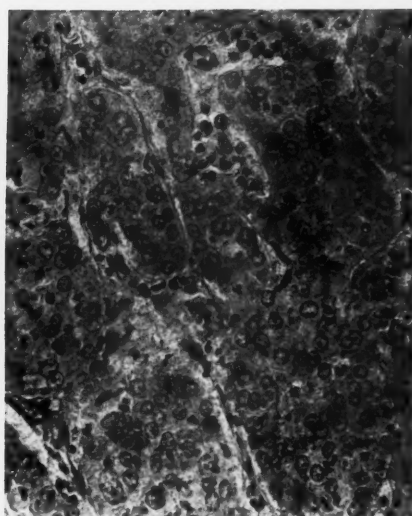


Fig. 10. Hepatom
(Unpolierte-Reiskörner-Gruppe Nr. 2.)

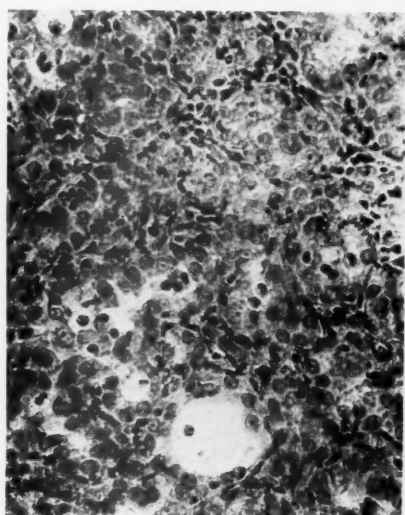


Fig. 11. Hepatom
(Unpolierte-Reiskörner-Gruppe Nr. 3.)

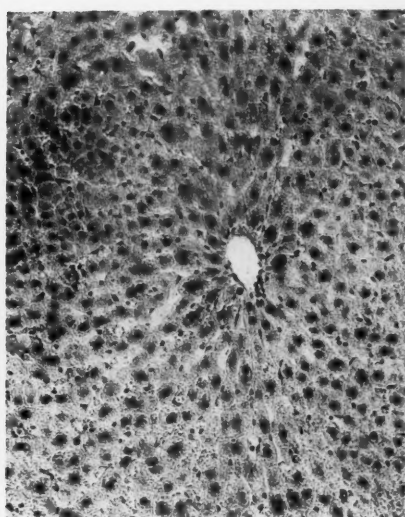
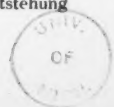
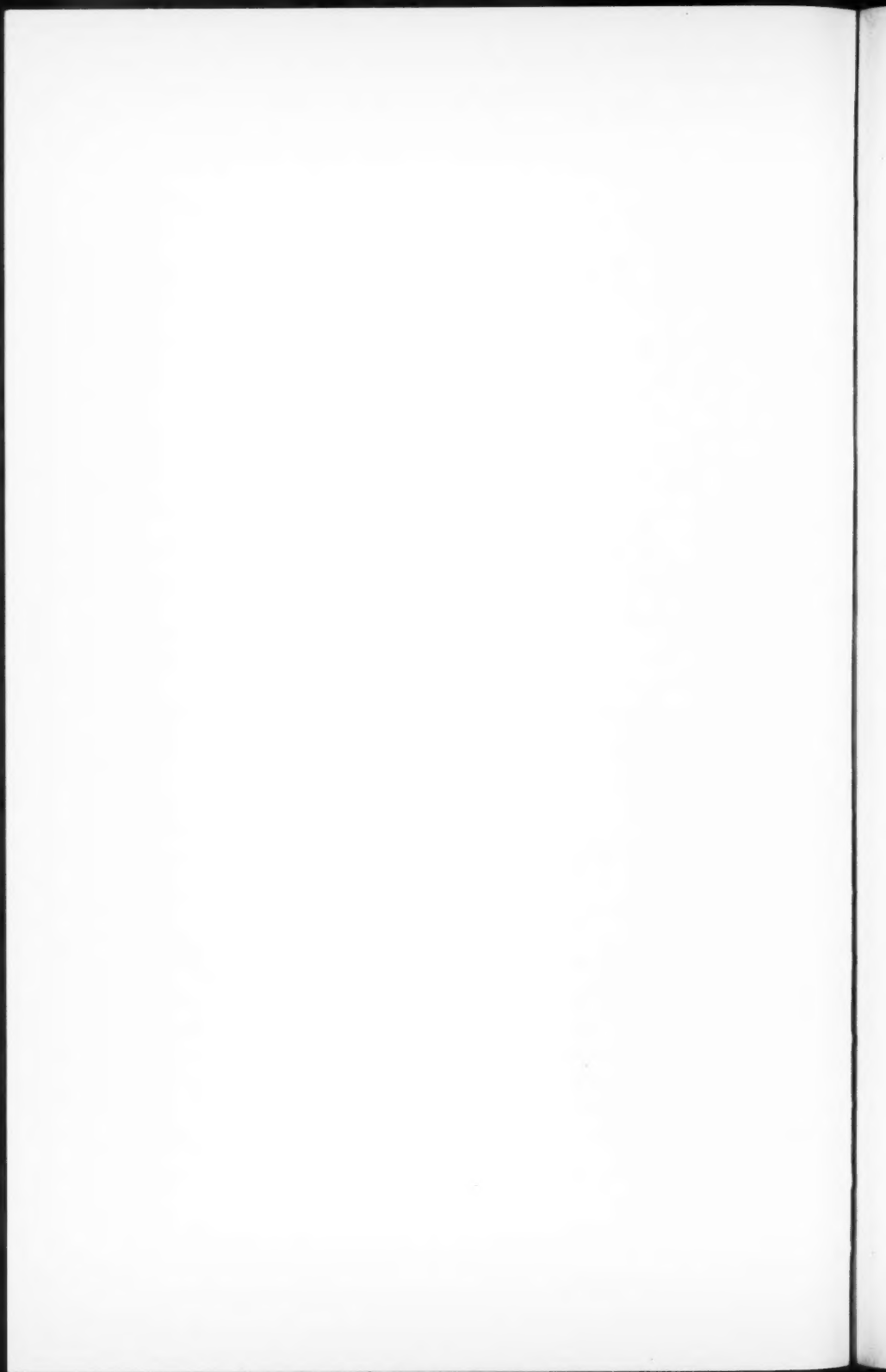


Fig. 12. Bild d. Leber (unverändert)
(Weizen-Gruppe Nr. 3.)

Tokuhiro Ando: Einfluss der Futtermittel auf die experimentelle Leberkarzinomentstehung
(I. Mitteilung) Experimentelle Leberkarzinomentstehung mit Getreide
(Zeitdauer d. Fütterung: 280 Tage).





Auszug

Einfluss der Futtermittel auf die experimentelle
Leberkarzinomentstehung*

(I. Mitteilung)

Experimentelle Leberkarzinomentstehung mit Getreide
(Zeitdauer d. Fütterung: 280 Tage)

Von

Tokuhiro Ando

(Pathol. Inst. der Kais. Univ. zu Kyoto. Leiter; Prof. S. Sugiyama)

(TAFEL XXVI-XXVIII)

(Eingegangen 14. Oktober, 1940)

Seit *Sasaki* und *Yoshida* als Erste über die Einwirkungen des o-Amidoazotoluols auf die Entstehung des Rattenleberkarzinoms schrieben, wurden nicht wenig Nachprüfungen von verschiedenen Seiten vorgenommen. Deren Ergebnisse sind aber nicht immer übereinstimmend, weil die Erzeugung des Karzinoms mittels o-Amidoazotoluol von verschiedenen Bedingungen abhängig sein kann. Beispielsweise findet bei einigen Tieren, wie bei Kaninchen, Hunden u. a. keine Leberkarzinombildung statt, sondern Leberzirrhose tritt auf. Wenn man aber auch ferner ausschliesslich Ratten, wie bei den Experimenten von *Sasaki* und *Yoshida*, als Versuchstiere verwendet, so kommt nicht immer ein Leberkarzinom zustande. Als typische Beispiele gelten dafür die schon von *Fischer-Wasels* und von *Kimura* gemachten Untersuchungen. *Fischer-Wasels* gab der Ratte als Futter Brot anstatt der unpolierten Reiskörner, die *Sasaki* und *Yoshida* ursprünglich verfütterten; *Kimura* fütterte seine Ratte mit Brot und Lebertran. Bei diesen Experimenten waren also nur die verfütterten Futtermittel von den *Sasaki-Yoshida*'schen verschieden. In beiden Fällen konnte aber trotzdem im Verlaufe einer bestimmten Zeit kein Leberkarzinom, sondern nur Leberzirrhose konstatiert werden. Dies weist darauf hin, dass die Entstehung des ersteren durch o-Amidoazotoluol nicht nur von der Tierart oder der Zeitdauer der Fütterung, sondern ausserdem wohl noch von verschiedenen anderen Be-

* In einem auf der 30 Jahresversammlung der Japanischen Krebsforschungsgesellschaft 1938 gehaltenen Vortrag.

dingungen abhängig ist.

Da ich besonders interessiert war in Hinsicht auf die Verschiedenheit der angeführten beiden Ergebnisse, die vor allem mit der Ungleichheit der benutzten Getreidenarten zusammenzuhängen scheint, stellte ich bei Ratten eine Reihe von experimentellen Untersuchungen an.

In der vorliegenden Mitteilung handelt es sich um den Zusammenhang zwischen der Leberkarzinombildung und der Getreidefütterung. Als Futter benutzte ich polierten Reis, unpolierten Reis, Weizen und Gerste, denen Olivenöl mit einer gleichen Menge von o-Amidoazotoluol hinzugesetzt wurde. Die Versuchstiere wurden je nach den verfütterten Getreidearten gruppiert. Bei den mit Reis gefütterten Ratten trat aber vielfach die Reiskrankheit auf, die die Entwicklung der Ratte so heftig hemmte, dass sie in nicht wenigen Fällen einging. Bei diesen „Reisgruppen“ fügte ich darum der Nahrung der überlebenden Tiere Arznei-Hefe bei, um die Tiere länger am Leben zu erhalten. Die Arznei-Hefe wurde nun aber bei einer der „Reisgruppen“ (Reis-Gruppe) in möglichst geringer Menge und bei einer anderen (Reis-Hefe-Gruppe) in grösserer Menge zugesetzt. Die Tiere der obigen 5-Rattengruppen — Reis-Gruppe, Reis-Hefe-Gruppe, Unpolierte-Reis-körner-Gruppe, Weizen-Gruppe u. Gersten-Gruppe —, von denen je 6 aus jeder Gruppe am 280. Tage nach Beginn des Experiments beliebig gewählt, wurden alle sofort getötet.

Gruppe \ Resultat	Anzahl der Ratten getötet am 280. Tage	Hepatom	Cholangiom	Unverändert
1. Reis-Gruppe	6	5	1	0
2. Reis-Hefe-Gruppe	6	3	0	3
3. Unpolierte-Reis-körner-Gruppe	6	2	0	4
4. Weizen-Gruppe	6	0	0	6

Ergebnis: Wie die beigegefügte Tabelle zeigt, bildete sich das Leberkarzinom in allen Fällen der „Reis-Gruppe“, während man es bei Tieren der „Weizen-Gruppe“, niemals bemerkte. Es liess sich aber der „Unpolierten-Reiskörner-Gruppe“ an 1 Ratte und bei der „Reis-Hefe-Gruppe“ an 2 Ratten Leberkarzinom nachweisen. Dies zeigt, dass zwischen beiden Gruppen, was ihr Widerstandsvermögen gegen Leberkarzinombildung betrifft, kein grosser Unterschied besteht. Die Tiere der „Gersten-Gruppe“ starben alle im Verlaufe von 231 Tagen. Es liess sich bei ihnen keine Leberkarzinombildung nachweisen.

Aus den oben beschriebenen Tatsachen darf man nachstehende Folgerungen ziehen.

1) Bei Ratten scheint die Entstehung des Leberkarzinoms durch o-Amidoazotoluol von den als Futter benutzten Getreidenarten relativ stark beherrscht zu sein.

2) Dem Weizen wohnt eine ziemlich starke Fähigkeit inne, die Leberkarzinombildung zu hemmen.

3) Auch bei unpoliertem Reis lässt sich eine solche Fähigkeit nicht verneinen. Er vermag jedoch keine so grosse Widerstandsfestigkeit gegen die Entstehung des Leberkarzinoms zu erzeugen, wie dies bei der Weizenfütterung der Fall ist.

4) Die Hefe-Fütterung vermag eine leichtgradige hemmende Wirkung gegen Leberkarzinombildung herbeizuführen. Von meinen experimentellen Ergebnissen aus gesehen, ist sie ihrer Wirkung nach neben dem unpolierten Reis einzureihen. Man darf aber hier nicht übersehen, dass sie bei meinen Experimenten erst nach 5 Monaten zur Verwendung kam.

5) Der (polierte) Reis führte bei Ratten fast keine Resistenz gegen Leberkarzinombildung herbei. Wenn er also auch eine tumorwachstumshemmende Fähigkeit haben sollte, so muss sie doch jedenfalls ausserordentlich schwach sein.

6) Mein Ergebnis, dass sich bei Ratten das Leberkarzinom in den meisten Fällen der „Reis-Gruppe (mit geringer Hefebeimengung)“ konstatieren liess, während man es bei Tieren der „Weizen-Gruppe“ niemals bemerkte, entspricht der Tatsache, dass das Leberkarzinom bei Menschen in den reisessenden Distrikten sehr häufig auftritt, während es sich in den Ländern, wo die Bewohner in der Hauptsache von Weizen zu leben pflegen, nur in auffallend kleinem Prozentsatz beobachten lässt. Dass der Verf. auf Grund der Ergebnisse seiner unzureichenden Tierversuche ohne weiteres Schlüsse zieht, die bis zu einer Erörterung der geographischen Verteilung von menschlichem Leberkarzinom führen, mag zwar etwas voreilig erscheinen, doch dürfte dessenungeachtet jedenfalls eine korrelative Beziehung zwischen den reisessenden Distrikten und der Häufigkeit des Leberkarzinoms nicht zu leugnen sein.

Über einen Fall von grosser Nierengeschwulst beim Kaninchen

Von

Tôru Miyadi

(Aus dem pathologischen Institut der Osaka Kaiserlichen Universität

Leiter: Prof. R. Kinoshita)

(TAFEL XXIX)

(Eingegangen am 22. Oktober, 1940)

Die spontane Nierengeschwulst kommt bei den Versuchstieren sehr selten vor, insbesondere beim Kaninchen. Neuerdings hatte der Verfasser die Gelegenheit, einen Fall von embryonalem Adenokarzinom der Niere zu beobachten.

Bei der Autopsie eines stark abgemagerten männlichen Versuchskaninchens (Körpergewicht 1500 g) liess sich ein walnussgrosser Tumor, $3,2 \times 2,8 \times 2,7$ cm im Durchmesser, an der linken Niere bemerken. Die linke Niere war sehr gross und ihr Gewicht betrug 27,0 g, dagegen das der rechten 10,2 g. Die Geschwulst, vom oberen Pol der linken Niere vorspringend, sah vom übrigen Nierengewebe scharf begrenzt aus. Die Farbe war grau weisslich, die Oberfläche zeigte eine bunte Zusammensetzung aus verschiedenen grossen, kompakten Feldern und Blutungsherden; dieses Tumorgewebe nahm mehr als die obere Hälfte derselben Niere ein und verbreitete sich sogar bis zum Nierenbecken.

Mikroskopisch bestand die Hauptmasse des Tumors aus drüsenartigen Bildungen in verschiedenen Entwicklungsstadien, wie sie sich bei der embryonalen Niere erkennen lassen, nämlich das Epithel bildete teils adenomatöse teils solide Zellnester. Die Epithelzellen waren meist von rundlicher, ovaler oder kubischer Gestalt mit hyperchromatischen Kernen.

Das bindegewebige Stroma trat meist in schmalen Zügen, zuweilen aber in breiten Balken mit zystischer Erweiterung auf. Hyperämie, Blutung und Nekrose waren auch vorhanden. An allen Stellen war das Wachstum rein expansiv, indem die Geschwulstmasse die gesunde Nachbarschaft nur mässig verdrängte und von ihr durch eine bindegewebige Kapsel scharf abgesetzt war.

Die Entwicklung der Glomeruli im Tumorgewebe, wie sie beim Fall

Bell und *Henrici*'s beschrieben worden war, liess sich hier nicht bemerken. Quergestreifte und glatte Muskelfasern, elastisches Gewebe, Knorpel-, Knochengewebe und Plattenepithel wurden nie gefunden. Keine Metastase in den regionären Lymphdrüsen, noch in anderen entfernten Organen.

Aus den oben erwähnten Tatsachen stimmt diese Neubildung mit den Fällen, welche früher einige ausländische Pathologen mitteilten, völlig überein.

Es wird ferner der Vermutung Ausdruck gegeben, dass der Tumor genetisch derselbe sei wie das embryonale Adenokarzinom des Menschen und deshalb aus dem nephrogenen Gewebe der Nachniere stamme.

Literatur

- 1) *Lubarsch*, C. f. allg. Path. 16, 342 (1905). 2) *Nürnberg*, Beitr. Path. Anat. 52, 523 (1912). 3) *Stilling* u. *Beitzke*, Virchows Arch. 214, 358 (1913). 4) *Bell* u. *Henrici*, J. Canc. Res. 1, 157 (1916). 5) *Scott*, E., J. Canc. Res. 2, 367 (1917). 6) *Brown* u. *Pearce*, J. of exp. Med. 37, 601 (1923). 7) *Polson*, J. of Path. 30, 603 (1927). 8) *Mori* u. *Suzue*, Jikken-Syuyōgaku, 43 (1935). 9) *Eisler*, Z. f. Krebsforsch. 48, 235 (1939).

要 旨

家兎に於ける巨大なる腎臓腫瘍の一例

宮 地 徹

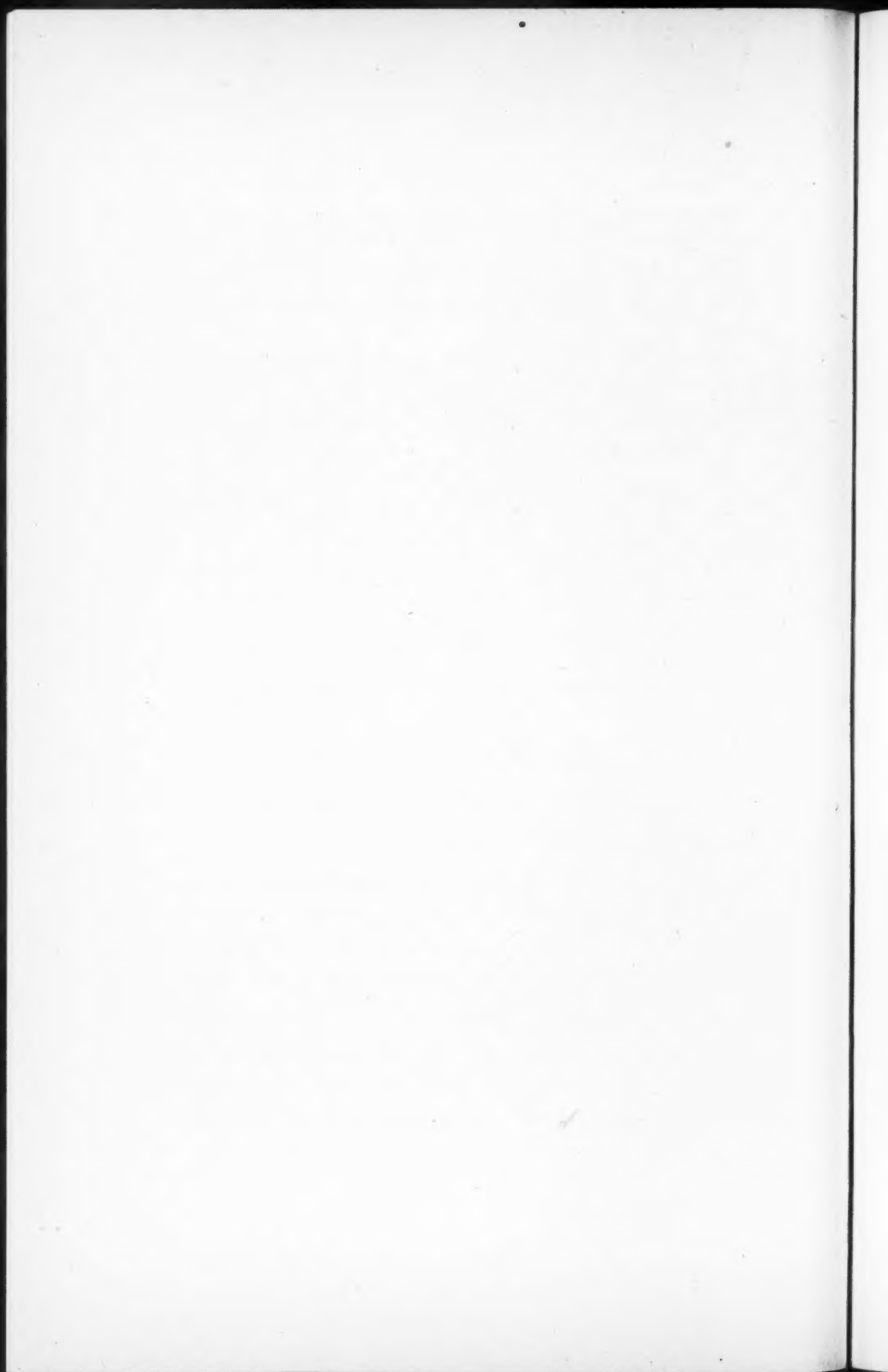
(大阪帝國大學醫學部 第一病理學教室 指導 木下教授)

(圖版 XXIX)

(昭和 15 年 10 月 22 日受付)

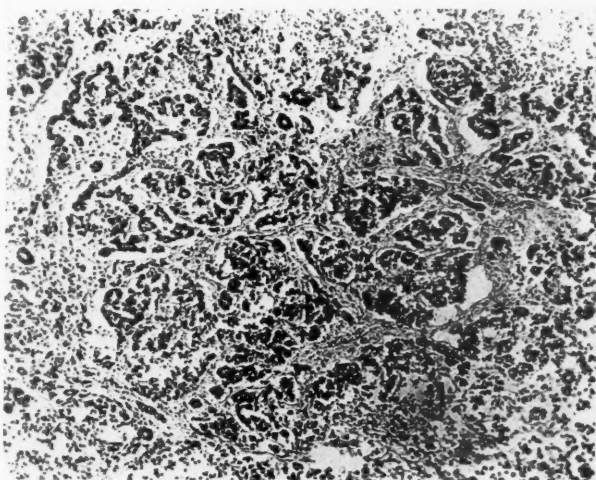
實驗動物の腫瘍は或る純系のものを除いては稀であるが家兎のそれは殊に稀である。なかでも家兎に於ける腎臓の腫瘍は今まで數例が報告されてゐるにすぎない。著者は強く瘦削してゐるために實驗に用ひなかつた家兎の剖檢に際して左腎にかゝる一例を認めた。

組織學的にはヘマトキシリンで濃染する核をもつ圓形、橢圓形は又立方形の細胞が多くは腺狀に排列し處々充實した細胞集團をなし、これらは粗い結締織で圍まれてゐる。よく觀察すると胎生時腎に見る如く腺管形成の種々な様相が見られる。肉眼的、顯微鏡所見からは既に報告された各例、殊に *Lubarsch* の記載する所と全く同様で、幼兒に見られる腎臓胎生腺癌と同じく後腎發生組織に由來すると考へられる。



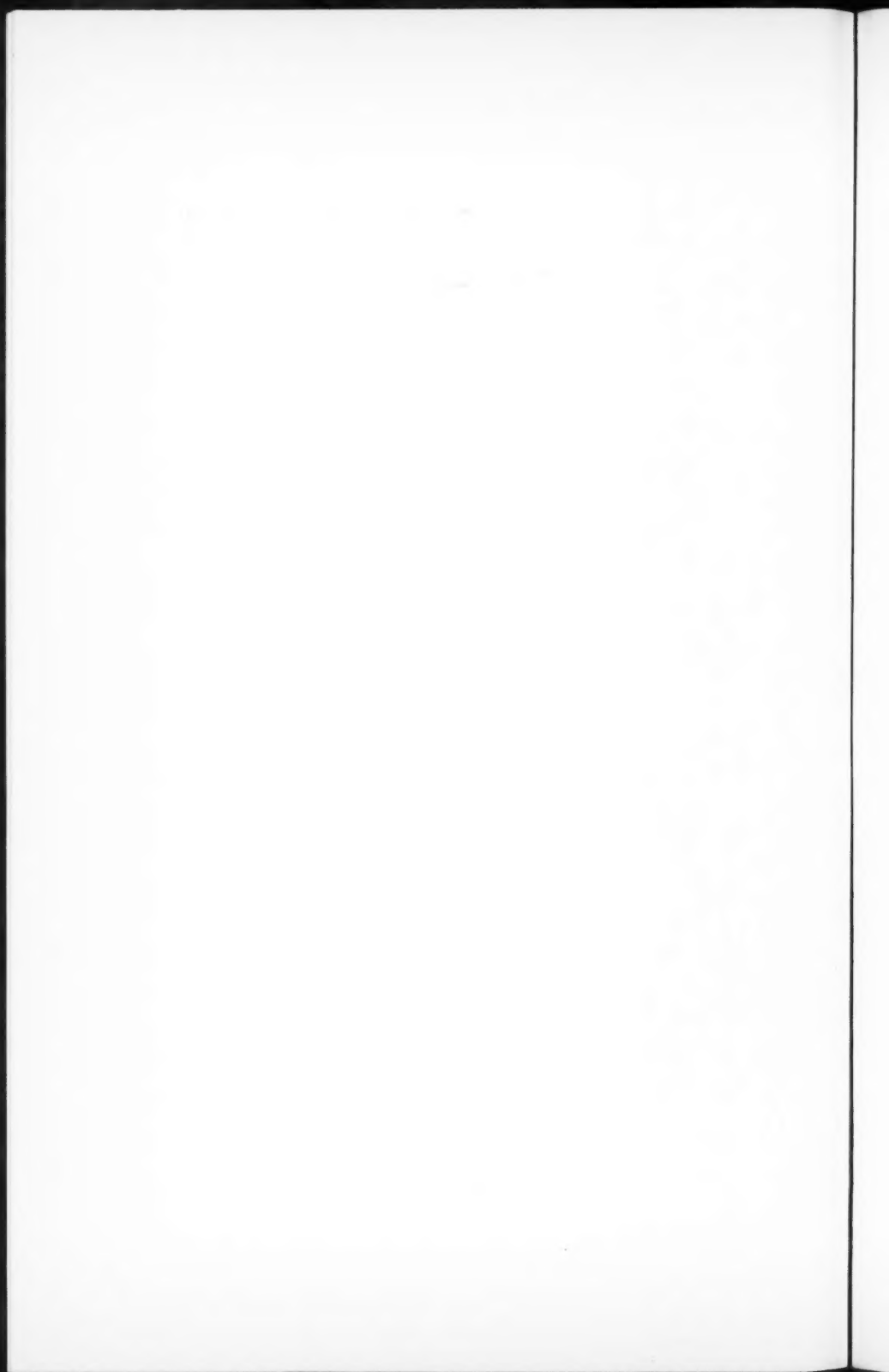


Links: Durchschnitt der geschwulsthaltigen linken Niere.



Geschwulstzellen, die sich teils adenomatös teils solid anordnen.

Toru Miyagi: Über einen Fall von grosser Nierengeschwulst beim Kaninchen.



昭和十五年十二月十六日印刷

昭和十五年十二月二十日發行

癌	歐文(邦文抄録付)	年六回發行
	邦文(歐文抄録付)	
	一册正價金壹圓	
	一册郵税金六錢	

東京市麻布區市兵衛町二ノ八八

編輯者 兼 長 與 又 郎

東京市本郷區駒込林町百七十二番地

印刷者 柴 山 則 常

東京市本郷區駒込林町百七十二番地

印刷所 合資 杏 林 舍
會社

東京市豐島區西巢鴨二丁目二千六百十五番地

發行所 財團 癌 研 究 會
法人

電話大塚 { 三〇五 一 番
三〇七 八 番
四〇三 二 番
振替東京參〇〇七壹番



